

März 2021

01

Erscheint vierteljährlich
Jahrgang 41

**SCHWEIZER
KREBSBULLETIN
BULLETIN SUISSE
DU CANCER**

Genolier Swiss Oncology Network
P. 34-39



**Schwerpunkt:
Colorectal Cancer**

Obituary

- 1 Fausto Cavalli 14.08.1945-21.12.2020
Die Redaktion

Editorial

- 3-6 Colorectal Cancer: A New Way Forward
S. De Dosso

Pressespiegel

- 9-16 Cancer in the media

Krebs-Politik beleuchtet

- 18 Schweizweiter Zugang zu Palliative Care im Interesse aller
F. Lenz

Nationale Strategie gegen Krebs

- 19 Von der Nationalen Strategie gegen Krebs zum
Oncosuisse Forum
Interview mit Michael Röthlisberger
L. Haefner
- 20 De la Stratégie nationale contre le cancer à
Oncosuisse Forum
Interview de Michael Röthlisberger
L. Haefner

Schwerpunktthema: Colorectal Cancer

- 22-23 Total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer:
a new standard with some caveats
A. Papacristofilou, A. Wicki
- 24-26 Refining adjuvant treatment options for colon cancer
*F. Papaccio, N. Tarazona, M. Huerta, D. Roda, S. Roselló
and A. Cervantes*
- 27-30 Treatment algorithms for microsatellite instable (MSI)
and/or BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (CRC)
D. Helbling
- 31-33 Current options for third-line and beyond in metastatic
colorectal cancer
A. Siebenhüner

Genolier Swiss Oncology Network

- 34-39 Genolier Swiss Oncology Network
*M. Aapro, Y. Tirefort, O. Matzinger, M. Koblik, J. Bernier,
S. Hautdidier, D. Campbell, F. Python, P. Müller-Hafner*

SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung

- 43-53 Review papers Young Oncology Academy 2020
- 54 SAKK PostAACR
- 54 Sign up now for the 15th Swiss PostASCO
- 54 SAKK Semi-Annual Meeting, May 06 & 07, 2021

KLS Krebsliga Schweiz

- 56 Bund bestätigt erstmals Ungleichbehandlung bei
Off-Label-Vergütungen
D. Kobler
- 57 La Confédération confirme pour la première fois l'inégalité
de traitement dans les remboursements «off-label»
D. Kobler
- 58 Robert Wenner Award 2021 of the Swiss Cancer League
- 58 Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz
Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

SPOG Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe

- 60-63 A Newborn with massive unilateral Exophthalmos
L. Knorn, S. Kaempfen, N.X. von der Weid

SGPO Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie

- 64-66 Die finanzielle Situation als zusätzliche Herausforderung
bei einer mehrjährigen Krebserkrankung
C. Kreuzer, S. Sieber

NICER National Institute for Cancer Epidemiology and Registration

- 68 Informationsblatt zur Meldepflicht und Informationspflicht
nach dem Krebsregistrierungsgesetz (KRG)
- 69 Feuille d'information sur l'obligation de déclaration et
d'information selon la loi sur l'enregistrement des maladies
oncologiques (LEMO)

OPS Onkologiepflege Schweiz

- 70-74 «Onkologiepflege ist der Rede wert!»
E. Ebnöber
- 75 2021: Bildungsangebote + Netzwerke
Formations continues

Cooperative Groups

- 76-78 IELSG Clinical Trials with Open Accrual in Switzerland
E. Zucca

Der seltene Fall

- 81-83 Cetuximab Multi Re-Challenge bei Adenokarzinom
des Sigmas
G. Lo Presti, A. Weinzierl, K. Feuerlein

Bücher

- 84 Interprofessionelle Spiritual Care
Im Buch des Lebens lesen
U.M. Lütolf

Autorenhinweise**Agenda****Schwerpunktthema Ausgabe Nr. 2/2021: Onkologische Rehabilitation**

Eingabetermine 2021 → Nr. 2/2021: 1. März – Nr. 3/2021: 12. Juli – Nr. 4/2021: 6. September
Erscheinungsdaten 2021 → Nr. 2/2021: 5. Mai – Nr. 3/2021: Mitte September – Nr. 4/2021: Mitte November



Oncology e-learning

Your free education just one click away!



Keep up-to-date via [#e_ESO](#)

www.e-eso.net

e-Learn

with our experts, discussants and materials



Access

any materials available on the site at any time



Connect LIVE

on Thursday at 18:15 CET



Interact

by asking questions to our experts BEFORE, DURING and AFTER the live sessions



Get

CME credits



Create

your own e-ESO agenda



TOPICS & TYPES

- **Grandround Sessions** - sessions on hot-topics
- **Highlights Sessions** - key takeaways from major international events
- **From ESO Events** - speeches given during selected ESO conferences
- **Debate Sessions** - discussions about differing opinions
- **Oncoreview Sessions** - balanced and comprehensive overview of a specific topic
- **Clinical Case Sessions** - discussions of clinical cases
- **Oncology Basics** - sessions on the basics of oncology
- **Social Media Sessions**

TYPES OF EDUCATIONAL MATERIALS

- **Recorded sessions** - live sessions that have been recorded and remain available online
- **Future live sessions** - scheduled sessions that are presented live online and offer interaction between speaker, discussant and participants
- **Downloadable PDF presentations** from past ESO events

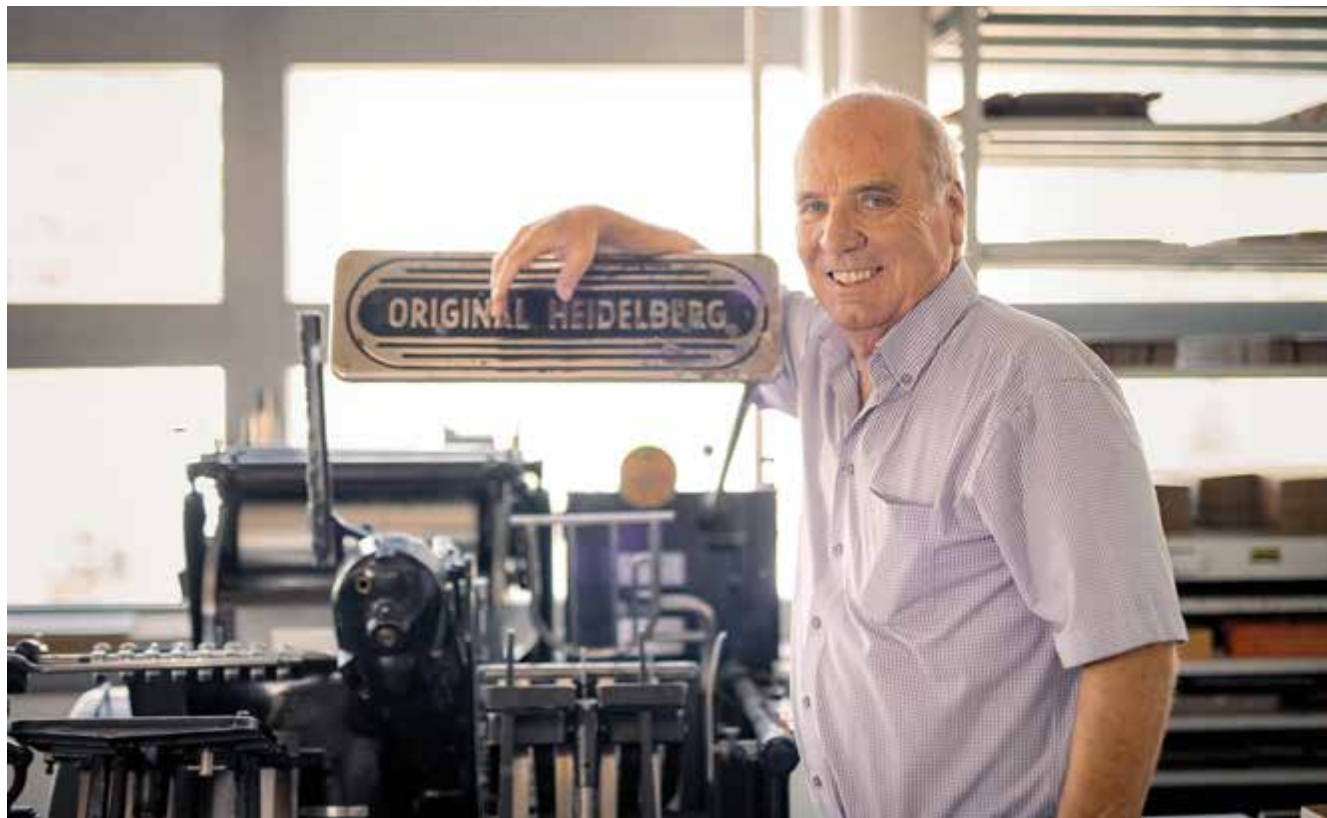


Selected e-ESO educational materials have been organised into **PATHWAYS**: a series of sessions on a specific topic that provide a general overview. After completing a pathway, the attendee will be able to download a certificate of attendance.



Your regular appointments with education organised without commercial sponsorship by the European School of Oncology in collaboration with

Fausto Cavalli 14.08.1945 – 21.12.2020



Nach einem langen Kampf gegen Covid-19 ist Fausto Cavalli, der Bruder des Chefredaktors Franco, kurz vor Weihnachten gestorben.

Für das Krebsbulletin war Fausto zentral, denn von Anfang an und während 40 Jahren wurde das Bulletin in der Druckerei gedruckt, die er aufgebaut hat. Vor ein paar Jahren hat er dann den Betrieb, der weitgehend ein Familienunternehmen ist, den beiden Töchtern überlassen.

Mit seiner immer guten Laune und seinem humorvollen Charakter im Umgang mit den Mitarbeiterinnen, die sich während all der Jahre zwecks Vorbereitung des

Krebsbulletins in die Druckerei begaben, konnte er stets ein äusserst freundliches und stimulierendes Arbeitsklima schaffen.

Es ist fast schicksalhaft, dass mit ihm nun auch bald die Ära der jetzigen Version des Krebsbulletins zu Ende geht.

Er hinterlässt seine Ehefrau Marilena, die zwei Töchter Tiziana und Micaela sowie drei Enkelkinder.

Wir werden ihn vermissen.

Die Redaktion

Colorectal Cancer: A New Way Forward

Colorectal cancer (CRC) is the third most common type of cancer worldwide, accounting for 10.6% of all cancer cases [1]. It causes 900,000 deaths each year, making it the world's fourth most deadly cancer. It is the second most common cancer in women and the third most common in men. These rates also vary geographically, with the highest rates found in developed countries. In fact, the incidence of CRC cancer worldwide is predicted to increase to 2.5 million new cases by 2035 [2]. In Switzerland, about 4000 new patients are diagnosed with CRC every year, which represents 11% of all cancer diagnoses in the country [3]. Research continues apace in this area and new discoveries in recent years provide hope for improved patient survival and quality of life.

Left- versus right-sided CRC and consensus molecular subtypes

CRC does not present as a single type of tumour; its pathogenesis depends on anatomical location and differs between the right and left side of the colon. Tumours in the proximal colon (right side) and distal colon (left side) exhibit different embryological, biological, anatomical and molecular characteristics.

In 2014, CRC cancer was classified into four consensus molecular subtypes (CMS) based on gene expression [4].

Each CMS exhibits distinguishing features (MSI immune [CMS1], canonical [CMS2], metabolic [CMS3], and mesenchymal [CMS4]). Right-sided CRC, for example, results in either MSI-immune or metabolic tumours. CMS classification provides greater insight into the biology of CRC and is being explored in clinical trials, but as yet it has no direct impact on clinical decision-making.

Sidedness plays a key role in clinical practice, particularly in the metastatic setting.

An ESMO special article reported the results of a retrospective pooled analysis of six trials in the first line on the prognostic and predictive value of primary tumour location (left versus right side) for the treatment of patients with RAS wild-type mCRC with chemotherapy and EGFR antibody therapy [5].

The predictive effect of primary tumour location for chemotherapy plus EGFR antibody therapy compared with chemotherapy alone, or chemotherapy plus bevacizumab, also differed significantly for patients with RAS wild-type tumours. A significant benefit (HR 0.75) for chemotherapy plus EGFR antibody therapy was observed in patients with left-sided tumours for OS and PFS compared with no benefit to patients with right-sided tumours. Patients with right-sided RAS wild-type tumours might be better treated with chemotherapy alone or chemotherapy plus bevacizumab except where the goal is to achieve a reduction in tumour size as the ORRs were higher.

Three-months adjuvant chemotherapy: a new IDEA

For many years, the standard of care for treating younger patients with resected lymph node-positive colon cancer consisted of 6 months of adjuvant chemotherapy with an oxaliplatin-based chemotherapy (FOLFOX or XELOX). However, this strategy is associated with significant toxicities: in 10-15% of cases a negative long-term impact in patient quality of life was found due to oxaliplatin-induced, cumulative, dose-dependent neuropathy.

The IDEA collaboration is a prospective, preplanned, pooled analysis of six randomized, phase III trials evaluating the non-inferiority of adjuvant therapy with oxaliplatin-based chemotherapy administered for 3 months versus 6 months among patients with stage III colon cancer [6]. It showed that limiting adjuvant chemotherapy to 3 months might reduce toxicity without impairing treatment efficacy for at least low-risk stage III colon cancers (not T4 and/or T2).

Prof. A. Cervantes and co-authors present the adjuvant treatment strategy in 2020.

Total neoadjuvant therapy (TNT): a shifting paradigm in locally advanced rectal cancer (LARC) management

A 2004 publication by Sauer et al. on rectal cancer demonstrated the role of preoperative chemoradiation in reducing local relapses versus the conventional postoperative approach [7]. Intensified and neoadjuvant approaches combining different chemotherapy agents and different RT schedules have been explored in several clinical trials over the years, but none of them has provided sufficient evidence for a new standard of care. The rationale for the new approach includes the early targeting of micro-metastatic disease, improved tolerability and treatment compliance, and it represents an effort to increase the pathological complete response (pCR) rate, which can improve the R0 resection rate. Following on from this, the results of two pivotal randomized phase 3 trials, RAPIDO and PRODIGE 23, were presented at ASCO 2020 [8, 9, 10]. They demonstrated that neoadjuvant chemotherapy with CAPOX or FOLFOX added after short-course radiation and delayed surgery, or upfront mFOLFIRINOX before long-course chemoradiation followed by surgery, within a TNT concept, showed a significant reduction in 3-year disease-related treatment failure or improved disease-free survival, and more pCRs were observed – two validated options for treating rectal cancer with MRI-defined high-risk features. To determine its impact on long-term patient outcomes in this setting, long-term follow up is needed. However, these results represent a promising step towards a «totally new treatment» strategy for rectal cancer.

Prof. A. Wicki and Dr. A. Papachristofilou discuss the total neoadjuvant approach in rectal cancer.

Beyond the second line and targeted therapy

Up until 2013, when regorafenib (Stivarga®, an oral multitarget tyrosine inhibitor) was approved by Swissmedic, no standard options were available in advanced or refractory settings. In 2017, a second third-line option became available, with the approval of Trifluridine-Tipiracil (Lonsurf®). These two drugs in two different phase 3 trials demonstrated a similar survival benefit of 1.5 months against placebo, in advanced and refractory settings [11, 12].

Dr. A. Siebenhüner will give an overview on the current options for the third line and beyond in metastatic colorectal cancer.

Despite we have an «evidence based» treatment sequence for our patients, the small benefit in overall survival obliges us to explore other rational combinations. Using targeted therapies against genetic mutations that may be driving tumour growth is a key area of research for metastatic CRC (mCRC). The goal is to find agents that block the activity of abnormal proteins produced by these mutations. The targeted-therapy approach has revolutionized the treatment and prognosis of patients affected by several cancer types, for example melanoma and lung cancer. Nonetheless, in mCRC, due to the high inter-patient variability and high spatial heterogeneity, the identification of a single therapeutic target was unsatisfactory in terms of clinical results. For example, although BRAF V600E is a driver mutation found in multiple tumour types, and BRAF inhibitors have clinical activity in BRAF V600E-mutated melanoma and non-small cell lung cancer, BRAF inhibitors alone have limited activity in BRAF V600E-mutated mCRC cancer, as BRAF inhibitor treatment alone does not sufficiently inhibit pathway signaling. Therefore, the key to therapeutic success is represented by drug combinations.

A study of a chemotherapy-free targeted regimen for CRC was published recently focusing on patients who had mCRC with the BRAF V600E mutation, progressing after a first-line standard treatment [13]. It was demonstrated that a combination of encorafenib, cetuximab, and binimetinib resulted in a significantly longer overall survival and a higher response rate than standard therapy in patients with mCRC with the BRAF V600E mutation. An ongoing study (ANCHOR-CRC, NCT03693170) is investigating the effects of triplet therapy as a first-line treatment for patients with BRAF V600E-mutant mCRC.

Another recent innovation in advanced CRC treatment involves immunotherapy. As reported in *The New England Journal of Medicine*, the second interim analysis of the phase III KEYNOTE-177 trial has shown that pembrolizumab significantly prolonged progression-free survival compared with chemotherapy in patients with advanced MSI-high or mismatch repair-deficient mCRC and was associated with fewer severe adverse events [14].

It is possible that in the future a selected mCRC population, such as those with BRAF mutant and MSI-H tumors, will receive immunotherapy and targeted therapy without the need for chemotherapy.

Dr. D. Helbling presents in detail the treatment algorithms for MSI and/or BRAF-mutant metastatic colorectal cancer.

Recently, novel agents targeting a mutated form of the KRAS gene – the most commonly altered oncogene in human cancers and one long considered «undruggable» – shrank tumours in most patients in a clinical trial with manageable side effects. The KRYSTAL-1 (NCT03785249) phase I/II trial tested adagrasib (MRTX849) in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), mCRC, and other solid tumours such as pancreatic, endometrial, and ovarian cancer [15]. Adagrasib targets a KRAS mutation called G12C, which is associated with a poor prognosis and a lack of response to standard treatments. The mutation occurs in approximately 3-4% of mCRC patients. Some 17% (3/18) of evaluable CRC patients had a confirmed objective response and 2 of those 3 patients remain on treatment. Disease control was observed in 94% (17/18) of patients and 12/18 patients remain on treatment. Researchers are also looking at combining adagrasib with other targeted therapies, such as cetuximab in CRC.

In a recent phase I trial, sotorasib – another small molecule that selectively and irreversibly targets KRAS G12C – showed encouraging anticancer activity in patients with heavily pretreated advanced solid tumours harboring this mutation [16]. In the mCRC subgroup, 7.1% (3 patients) had a confirmed response and 73.8% (31 patients) had disease control.

In both trials, the lung cancer patient population experienced the greatest benefit, with an impressive RR of around 30%. Again, this highlights the complexity of CRC biology. As asserted, the molecular pathogenesis of CRC is extremely complex and heterogeneous, and determining the pathological features of CRC generally depends on a biopsy or surgical specimens. However, the information obtained from a single biopsy only provides a snapshot of the tumour and fails to reflect heterogeneity, whilst liquid biopsies can track the dynamics and heterogeneity of a tumour. For example, ctDNA changes have been observed in patients receiving panitumumab or cetuximab for the treatment of mCRC. Blocking the EGFR pathway leads to the production of KRAS mutant clones, and the clones gradually decrease in number once the drug is stopped. After a period of time, tumour cells restore drug sensitivity, suggesting that clonal evolution persists and ctDNA can be used to dynamically monitor KRAS mutation levels, providing a basis for reapplication of anti-EGFR drugs [17, 18].

ctDNA monitoring can also detect microscopic disease persistence and very early disease recurrence. Hence, liquid biopsy can be used to dynamically monitor the progression of CRC and provide important information about tumour heterogeneity compared with currently used biomarkers. Despite these advantages, the transfer of liquid biopsies from the laboratory to a clinical setting is still being examined, and the clinical usefulness of liquid biopsies in CRC is expected to reach a clear consensus in the near future.

This is an exciting era in the treatment of mCRC. Though there is no miracle cure and a great deal of research still needs to be carried out, we now have new medications that have been shown to significantly improve the survival rate of people with CRC. This is a cause for real hope.

References

1. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. CRC screening (PDQ): health professional version – PDQ cancer information summaries. Bethesda: National Cancer Institute (US); 2002.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68: 394–424, 2016.
3. Bordoni A, Lorez M, Bouchardy C, et al. NICER Working Group. Trends in colorectal cancer survival in Switzerland. Zurich: Nationales Institut für Krebs epidemiologie und -registrierung. 2012.
4. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of CRC. *Nat Med* 21: 1350–5, 2015.
5. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic CRC treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 28: 1713–1729, 2017.
6. André T, Meyerhardt J, Iveson T, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 12:1620-1629, 2020.
7. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus Postoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *N Engl J Med* 351: 1731–1740, 2004.
8. Hospers G, Bahadoer R, Dijkstra E, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *J Clin Oncol* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 4006-4006.
9. Bahadoer R, Dijkstra, E, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22: 29-42, 2021.
10. Conroy T, Lamfichejh N, Etienne PL, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 4007-4007.
11. Ref Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. RECOURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 79:1909–1919, 2015.
12. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381:303–12, 2013.
13. Koopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 381:1632–1643, 2019.
14. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability–high advanced CRC. *N Engl J Med* 383: 2207–2218, 2020.
15. Abstract no. 4 LBA, «Johnson ML, Ou SHI, Barve M, et al. KRYSTAL-1: Activity and Safety of Adagrasib (MRTX849) in Patients with MCRC Cancer (CRC) and Other Solid Tumors Harboring a KRAS G12C Mutation», ENA 2020.
16. Ref. Hong DS, Fakih M, Strickler J, et al. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in advanced solid tumors. *N Engl J Med* 383:1207–1217, 2020.
17. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. «Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of mCRC patients» *Nature Medicine* 21: 827, 2015.
18. Cremolini C, Rossini D, Santini D, et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan. *JAMA Oncol* 5: 343–350, 2019.

*PD Dr. med. Sara De Dosso
Senior Consultant, Medical Oncology
Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI)
CH-6500 Bellinzona
sara.dedosso@eoc.ch*

Redaktion

Prof. Dr. Franco Cavalli, Koordination: Sabina Briner
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, 6501 Bellinzona
Tel. 091 811 82 30, Fax 091 811 80 56, sabina.briner@sakk.ch

SAKK

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung / Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer
Verantwortlich: Svetlana Strobel, SAKK, Effingerstrasse 33, 3008 Bern
Tel. 031 508 41 80, Fax 031 508 41 42, svetlana.strobel@sakk.ch

NICER

Nationales Institut für Krebsepidemiologie und -registrierung / Institut National pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du Cancer
Direktor: Dr. Ulrich Wagner, Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER)
c/o Universität Zürich, Hirschengraben 82, 8001 Zürich, Tel. 044 634 53 74, Fax 044 634 54 44, contact@nicer.org

SPOG

Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe / Groupe d'Oncologie Pédiatrique Suisse
Präsidentin: Dr. med. Katrin Scheinemann, Kantonsspital Aarau, Klinik für Kinder und Jugendliche, 5001 Aarau
Tel. 062 838 49 13, Fax 062 838 49 93, katrin.scheinemann@ksa.ch

KLS

Krebsliga Schweiz / Ligue suisse contre le cancer
Verantwortlich: Stefanie de Borba, KLS, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern
Tel. 031 389 93 31, Fax 031 389 91 62, media@krebssliga.ch

KFS

Stiftung Krebsforschung Schweiz / Fondation Recherche suisse contre le cancer
Verantwortlich: Dr. Rolf Marti, KFS, Effingerstrasse 40, Postfach 7021, 3001 Bern
Tel. 031 389 91 45, Fax 031 389 91 62, rolf.marti@krebsforschung.ch

ISREC / EPFL

Institut Suisse de Recherche Expérimentale sur le Cancer / École Polytechnique Fédérale de Lausanne
Responsable: Prof. Dr. Douglas Hanahan, ISREC-EPFL, Bâtiment SV, Station 19, 1015 Lausanne
Tel. 021 693 06 57, Fax 021 693 06 60, db@epfl.ch

SASRO

Scientific Association of Swiss Radiation Oncology
President: Prof. Dr. med. Jean Bourhis, Service de Radio-Oncologie, Département d'Oncologie, Bureau BH10/918, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne
Tel. 021 314 46 66, Fax 021 314 46 01, jean.bourhis@cbuv.ch

Oncoreha.ch

c/o Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, 3001 Bern, info@oncoreha.ch
Co-Präsidenten: Med. pract. Peter Lermen, Verantwortlicher Internistisch-onkologische und Muskuloskeletale Rehabilitation, Berner Klinik Montana, Tel. 027 485 58 77, peter.lermen@bernerklinik.ch; PD Dr. Florian Strasser, Chefarzt Integrierte Onkologische Rehabilitation und Cancer Fatigue Clinic, Klinik Gais, Tel. 071 791 67 80, flo.strasser@bluewin.ch

OPS

Onkologiepflege Schweiz / Soins en Oncologie Suisse
Verantwortlich: Irène Bachmann-Mettler, Geschäftsstelle Onkologiepflege Schweiz, Hirstigstrasse 13, 8451 Kleinandelfingen
Tel. 052 301 21 89, Fax 052 317 39 80, info@onkologiepflege.ch, www.onkologiepflege.ch

SGPO

Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie / Société Suisse de Psycho-Oncologie
SGPO Geschäftsstelle, c/o Medworld AG, Sennweidstrasse 46, 6312 Steinhausen
Tel. 041 748 07 35, www.psycho-onkologie.ch

SGMO

Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie / Société Suisse d'Oncologie Médicale
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Arnaud Roth, SGMO, c/o Congrex Schweiz, Reinacherstrasse 131, 4053 Basel
Tel. 061 690 92 11, info@sgmo.ch, www.sgmo.ch

SGPath

Schweizerische Gesellschaft für Pathologie / Société Suisse de Pathologie
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Chantal Pauli, Universitätsspital Zürich, Institut für Pathologie und Molekularpathologie, Rämistrasse 100, 8091 Zürich
Tel. 044 255 39 44, chantal.pauli@usz.ch

Folgende Firmen sind Mitglieder des SAKK Industrie-pools:**PLATIN**

Bristol-Myers Squibb SA /Celgene
Eli Lilly (Suisse) SA
Incyte Biosciences International Sàrl
Roche Pharma (Schweiz) AG

GOLD

AbbVie AG
Amgen Switzerland AG
Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH
Daiichi Sankyo (Schweiz) AG/AstraZeneca AG
Exact Sciences International Sàrl (Genomic Health Intl Sàrl)
Gilead Sciences Switzerland Sàrl
GlaxoSmithKline AG / Tesaro

IPSEN PHARMA GmbH
iQone Healthcare Switzerland
Merck (Schweiz) AG
MSD Merck Sharp & Dohme AG
Myriad Genetics GmbH
Pfizer AG
Servier (Suisse) S.A.

Das Medikament kostet, was es nützt

Das Unispital Basel und Roche starten eine Befragung bei Lungenkrebskranken. Neuartige Vergütungsansätze und patientenbasierte Modelle stossen auf breite Zustimmung.

Überleben ist nicht alles. Wie geht es Krebspatientinnen während und nach ihrer Therapie wirklich? Medizin und Pharmaindustrie messen häufig nur die Zeit, die die Behandelten ohne weiteres Fortschreiten der Krankheit überleben. Die Lebensqualität wird nur selten berücksichtigt. Diese aber ist für Patienten und Patientinnen entscheidend. Gerade weil diese Qualität subjektiv ist.

Dem Universitätsspital Basel (USB) geht es um genau diese individuelle Wahrnehmung und die jeweiligen persönlichen Bedürfnisse. Es ermittelt sie per digitalem Fragebogen. Gefragt wird nicht: Wie fühlen Sie sich? Sondern ganz gezielt oder auch: Wie stark fühlen Sie ...? Denn nur so lässt sich subjektives Empfinden objektiv messbar machen.

Das Unispital gehört damit zu den Pionieren für wertebasierte Gesundheitsversorgung unter den Spitälern in Europa. Unter dem Begriff wird die auf die Patientinnenbedürfnisse abgestimmte Behandlung gefasst. Nun starten die Basler auch das erste Projekt zusammen mit einem Pharmakonzern: Roche und das Basler Unispital wollen so in den nächsten zwei Jahren mehr Daten zur empfundenen Behandlungsqualität von Lungenkrebspatienten erheben.

Wirksamkeit oft fraglich

«Im heutigen Gesundheitssystem werden einfach Leistungen vergütet, aber es wird nicht gemessen, wie der Erfolg beim einzelnen Patienten war», sagt Remo Christen im Gespräch mit dieser Zeitung. Er ist bei Roche für die Marktancierung von Medikamenten in der Schweiz zuständig. «Wir kommen nicht umhin, viel breiter zu denken, wir schauen uns die ganze Behandlungskette an», so Christen. Es könne ja sein, dass nicht das Arzneimittel bei einer Therapie für den Einzelnen entscheidend sei, sondern Gespräche mit dem Pflegepersonal und den Ärztinnen oder die Kommunikation zwischen den einzelnen Spitalabteilungen.

Bei Krebspatienten können Chemotherapie, Operation oder Strahlenbehandlung für sich oder in Kombination durchgeführt werden. «Wir verfolgen einen ganzheitlichen Ansatz und wollen erfahren, wie die Patientinnen ihre Behandlung erleben», sagt Florian Rüter, Leiter des Qualitätsmanagements am USB.

Eine britische Studie zu 48 Krebsmedikamenten, die zwischen 2009 und 2013 in Europa zugelassen wurden, zeigt, dass nur rund ein Drittel von ihnen die Überlebensrate verbessert.

Lediglich 10 Prozent heben die Lebensqualität der Patientinnen, was Schmerzen, Müdigkeit und Appetitverlust angeht. «Wir wollen nun standardisiert zeigen können, was unsere Behandlung für die Patienten bewirkt», sagt Rüter.

«Wir beobachten nur»

Das Spital und Roche führen keine klinische Studie durch, wie sie für die Zulassung für ein neues Medikament notwendig ist. Beim Projekt wird nichts getestet. «Wir beobachten nur», betont Rüter.

Ziel des Projektes sind auch Erkenntnisse für neuartige Vergütungsansätze. «Wir wollen in Richtung patientenbasierter Modelle gehen», sagt Rüter. Auch Roche zeigt sich offen für neue Ansätze für die Medikamentenvergütung. «Es ist denkbar, dass der volle Preis nur bezahlt wird, wenn ein Medikament einem Patienten auch tatsächlich geholfen hat», sagt Christen.

Wie Roche ist auch Novartis offen für eine Vergütung abhängig vom Erfolg. «Vor allem für neue Zell- und Gentherapien braucht es neue Preismodelle», sagt eine Novartis-Sprecherin. Denn die Behandlung erfolge nicht mehr über Jahre hinweg, sondern werde oft als einmalige Behandlung mit dem Potenzial eines lebenslangen Nutzens durchgeführt. «Deshalb arbeiten wir gemeinsam mit den Kostenträgern an der Entwicklung innovativer Zahlungsmodelle.»

Kaum unabhängige Studien

Der Schweizer Krankenkassenverband Santé-suisse drängt ebenfalls in diese Richtung: «Es gibt fast keine unabhängigen Studien, die die Wirksamkeit einer Therapie in der Praxis belegen», sagt Direktorin Verena Nold. Daten zum tatsächlichen, langfristigen Anwendungserfolg auf breiter Basis fehlten, aktuell sind nur klinische Studien vorhanden, die vom Pharmaunternehmen im Auftrag gegeben werden. Wichtig sei, dass das Projekt am Unispital Basel auch mit der Kooperation mit Roche unabhängig und die Daten öffentlich zugänglich seien. «Nur so lässt sich die Kosten-Nutzen-Relation in der Praxis ermitteln. Denn Heilungsversprechen und Wirklichkeit klaffen zu oft auseinander.»

Krankenkassenexperte Felix Schneuwly vom Vergleichsdienst Comparis begrüsst den neuen Ansatz: «Das macht absolut Sinn.» Das Ziel müsse eine Vergütung aufgrund von Evidenz sein. Schneuwly wie auch Nold betonen, dass sich so auch die Bezahlung von Medikamenten, die nicht auf der Preisliste des Bundesamts für Gesundheit stünden, einfacher handhaben lasse: «Sonst müssen gerade Onkologen immer gegen die Kasse kämpfen, um eine Einzelfalltherapie durchzusetzen», sagt Schneuwly. Die Bezahlung je nach Wirksamkeit beim einzelnen Patienten könnte dazu beitragen, die Diskussion zu versachlichen, findet auch Nold.

Basler Zeitung, 15. September 2020

Arzneimittel – keine geheimen Preismodelle

Gewisse Arzneimittelpreise und Rabatte sollen zukünftig geheim gehalten werden. Dies widerspricht dem Öffentlichkeitsprinzip und dient nicht dem Patientenwohl.

Im August hat der Bundesrat die Vernehmlassung zur Teilrevision des Krankenversicherungsgesetzes rund um Massnahmen zur Kostendämpfung eröffnet. Gemäss Vernehmlassungsentwurf sollen unter anderem gewisse effektive Preise von Arzneimitteln vor der Öffentlichkeit geheim gehalten werden. Konkret sollen vermehrt sogenannte «Preismodelle» angewendet werden. Dies bedeutet, dass in einem ersten Schritt die obligatorischen Krankenversicherungen den Arzneimittelpreis gemäss der öffentlich zugänglichen Spezialitätenliste vergüten. In einem zweiten Schritt erfolgt eine vom Bundesamt für Gesundheit (BAG) festgelegte Rückerstattung durch das betroffene pharmazeutische Unternehmen entweder an die obligatorischen Krankenversicherungen oder an deren gemeinsame Stiftung.

Mit der Revision des Krankenversicherungsgesetzes sollen die vereinbarten Rabatte und der vollständige Rückvergütungsmechanismus geheim gehalten werden. Die öffentliche Publikation der tatsächlichen Arzneimittelpreise oder zumindest deren Offenlegung auf entsprechendes Gesuch hin entspricht dem Grundsatz der Transparenz staatlichen Handelns – ein Prinzip, das insbesondere in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen hat. Die juristische Lehre qualifiziert das Transparenzprinzip als einen ungeschriebenen rechtsstaatlichen Grundsatz des Verfassungsrechts. Transparenz ermöglicht die Kontrolle der staatlichen Behörden und ist ein Mittel, um das Vertrauen der Gesellschaft in die Behörden zu stärken.

Der Bedeutungszuwachs des Transparenzprinzips schlug sich auch auf bundesgesetzlicher Stufe nieder mit Inkrafttreten des Öffentlichkeitsgesetzes. Ziel dieses Gesetzes ist Transparenz und Gewährleistung des Zugangs zu amtlichen Dokumenten. Diese aktive Information gilt nicht uneingeschränkt. So dürfen etwa keine Berufs- oder Geschäftsgeheimnisse offenbart werden. Wohl unbestritten ist, dass Unterlagen im Zusammenhang mit Preismodellen und Rückerstattungen diese Ausnahmebestimmungen nicht erfüllen, weshalb sie nach dem geltenden Recht der Öffentlichkeit transparent gemacht werden müssen. Um sämtliche Unterlagen im Zusammenhang mit Preismodellen vom Geltungsbereich des Öffentlichkeitsgesetzes auszuschließen, sieht der Vernehmlassungsentwurf eine entsprechende gesetzliche Grundlage vor.

Der Vorschlag des Bundesrates geht in die falsche Richtung. Er widerspricht dem Öffentlichkeitsprinzip, das gerade bei den Arzneimittelpreisen gewahrt werden muss. Dies aus mehreren Gründen: Der Gesetzgeber sieht Kriterien für die Festsetzung des Arzneimittelpreises vor. So wird der Preis grundsätzlich basierend auf dem Auslandpreisvergleich und dem therapeutischen Quervergleich determiniert. Das BAG hat jedoch einen Ermessensspielraum bei der Umsetzung dieser Voraussetzungen, der auch von jeweils betroffenen pharmazeutischen Unternehmen beeinflusst wird, da Letztere im Preisfestsetzungsverfahren angehört werden. Faktisch bestimmen die pharmazeutischen Unternehmen den Preis mit. Damit die Preisfestsetzung nicht noch mehr zur Blackbox wird, ist es zentral, dass die Gesellschaft eine gewisse Kontrollfunktion hat – hierzu gehört auch der Informationszugang zu den tatsächlichen Arzneimittelpreisen. Dies umso mehr, als die Behandlungskosten – dazu gehören auch die Arzneimittelkosten – von den obligatorischen Krankenversicherungen getragen werden, an denen die Gesellschaft, etwa im Rahmen der monatlichen Prämien oder des Selbstbehalts, partizipiert.

Auch die Argumentation, wonach andere Länder ebenfalls geheime Preismodelle anwenden und deshalb auch die Schweiz nachziehen sollte, überzeugt nicht. Sie führt vielmehr zu einer noch grösseren politischen Beeinflussung rund um den tatsächlichen Arzneimittelpreis und dient den Patienten zumindest mittelfristig nicht. Auch die WHO plädiert in ihrer Resolution – die auch von der Schweiz unterstützt wird – für eine stärkere Transparenz des Preisfestsetzungsverfahrens und der Arzneimittelpreise. Es ist der WHO und dem Eidgenössischen Datenschutz- und Öffentlichkeitsbeauftragten darin zuzustimmen, dass eine aktive Transparenzstrategie notwendig ist, um tiefere Preise zu ermöglichen. Eine stärkere Kooperation unter den Staaten ist für eine echt wirksame Preispolitik mittel- und langfristig unabdingbar.

Eine kürzlich publizierte Studie der Universität Zürich in Zusammenarbeit mit der Harvard Medical School zeigt, dass in der Schweiz im Allgemeinen ein Zusammenhang zwischen dem Nutzen von Krebsarzneimitteln und deren Preisen fehlt. Jährlich kommen neue Arzneimittel auf den Markt, wobei nicht alle den erwarteten und erwünschten Nutzen aufweisen. Um das Patientenwohl zu wahren, sollte anstatt des Weges der Geheimhaltung jener der stärker evidenzbasierten Preisfestsetzung unter Wahrung des Öffentlichkeitsprinzips gewählt werden, damit ein optimaler Zugang der Patienten zu wirksamen und innovativen Arzneimitteln tatsächlich gewährleistet werden kann.

Neue Zürcher Zeitung, 2. Oktober 2020

Bürgerliche wollen Gewinnverbot kippen

Tabubruch bei Grundversicherung: Die Kassen sollen Rabatte aushandeln und einen Teil des Gewinns behalten dürfen.

Kritiker warnen vor falschen Anreizen. Bisher dürfen die Krankenkassen nur mit Zusatzversicherungen Geld verdienen. Das seit 1996 geltende Krankenversicherungsgesetz verbietet, dass aus der Grundversicherung Gewinne abfliessen. Doch nun will die nationalrätliche Gesundheitskommission mit diesem Grundsatz brechen: Der FDP-Nationalrat Philippe Nantermod hat einen neuen Gesetzesartikel durchgebracht, der eine Gewinnverteilung an die Kassen ermöglicht. Wenn diese mit Ärzten, Spitälern oder anderen medizinischen Leistungserbringern günstigere Preise aushandeln, als sie in Tarifverträgen festgelegt oder von den Behörden festgesetzt wurden, soll die Einsparung den Versicherten und den Krankenkassen zugute kommen.

Vom Gewinn müssen mindestens 75 Prozent den Versicherten als Prämienreduktion oder als Reserve gutgeschrieben werden. Die restlichen 25 Prozent gehen «zur freien Verfügung» des Versicherers, wie es im Gesetzesartikel heisst. «Diese 25 Prozent können von den Kassen als Gewinn behalten werden», sagt Nantermod. Er nennt als Beispiel die Untersuchung mit einem Computertomografen. Wenn diese Geräte zu gewissen Zeiten schlecht ausgelastet seien, könne ein Spital mit den Kassen einen günstigeren Preis für die Untersuchung vereinbaren.

Widerstand von den Linken

CVP-Nationalrätin Ruth Humbel, Präsidentin der Gesundheitskommission, hat als einzige Bürgerliche gegen die neue Gewinnklausel gestimmt. Für sie kommt das Vorhaben einem Tabubruch gleich und kollidiert mit dem Gewinnverbot bei Sozialversicherungen.

Die linken Parteien werden in der Debatte im Nationalrat von Ende Oktober die Gewinnklausel bekämpfen. Den Widerstand begründet SP-Nationalrat Pierre-Yves Maillard nicht nur mit dem Gewinnabfluss zu den Kassen. Der Rabattartikel führe dazu, dass zu hohe Preise in ausgehandelten Tarifverträgen zementiert würden. Die Kassen hätten keinen Anreiz mehr, in diesen Verträgen, die jeweils für ganze Gruppen von Kassen gelten, möglichst tiefe Preise mit Ärzten und Spitälern sowie für medizinische Hilfsmittel auszuhandeln. Vielmehr würden einzelne Kassen künftig versuchen, eine Leistung unter dem offiziellen Preis auszuhandeln, damit sie einen Teil des Gewinns für sich behalten könnten.

Für den Gesundheitsökonom Willy Oggier sind Rabattverhandlungen mit der Aussicht auf Gewinne für die Kassen nicht zwingend des

Teufels. Spitäler dürften heute schon Gewinne erzielen. Allerdings teilt Oggier gewisse Bedenken. Überall dort, wo die geltenden Normaltarife zu hoch seien, bestehe tatsächlich die Gefahr, dass die Versicherer das Interesse an Tarifverhandlungen verlören. «Dann kann eine Kasse darauf setzen, dass sie bilateral einen Rabatt aushandelt und so vom zu hohen Normaltarif profitiert.» Besonders problematisch wäre dies für Oggier dann, wenn der ausgehandelte Preis nicht öffentlich bekannt wäre. «Dann würde es zu Intransparenz führen.»

Sinnvoll sei die neue Rabattklausel dort, wo die ambulanten Tarife heute nicht kostendeckend seien und deshalb ein Anreiz bestehe, auf stationäre Behandlungen auszuweichen. Dies sei etwa in der Rehabilitation oder der Psychiatrie der Fall, wenn Patienten zur Behandlung auf eine Tagesstruktur angewiesen seien, ohne aber in der Klinik zu übernachten. Weil die ambulanten Tarife die Kosten der Kliniken nicht deckten, würden die Patienten stationär behandelt, was deutlich teurer sei. Wenn nun die Kassen für die teilstationäre Behandlung den Kliniken einen höheren Normaltarif gewährten und zu niedrigen Auslastungszeiten einen Rabatt erhielten, hätten sowohl die Kassen wie auch die Kliniken einen Vorteil, sagt Oggier.

Für problematisch hält der Gesundheitsökonom hingegen die Idee, dass für die Nutzung eines Tomografen zu Randzeiten ein Rabatt gewährt würde. Da es in der Schweiz zu viele Tomografen gebe, bestehe die Gefahr, dass die Anbieter mit den Rabatten ihre Geräte auslasten wollten, was unter dem Strich zu einer weiteren Zunahme von Untersuchungen mit Tomografen führe. «Sinnvoll sind Rabatte dann, wenn sie zu einer Verdrängung von teuren Anbietern führen, nicht aber, wenn sie eine sinnlose Mengenausweitung nach sich ziehen.»

Reserven sind schon zu hoch

Unklar ist, wie gross das Gewinnpotenzial dank solcher Rabatte ist. Verena Nold, Direktorin des Kassenverbands Santésuisse, verweist darauf, dass die in den Verträgen festgehaltenen Tarife bereits heute wirtschaftlich sein müssten, um von den Behörden genehmigt zu werden. «Würden die Kassen zu hohe Tarife aushandeln, dürften diese von den Behörden nicht bewilligt werden», sagt Nold.

Zudem sieht sie weitere Hürden für eine Gewinnauszahlung an die Kassen. Im Aufsichtsgesetz zur Krankenversicherung sei das Gewinnverbot explizit festgelegt. Und die Grundversicherer seien im Besitz von Vereinen, Stiftungen oder Genossenschaften, die nicht gewinnorientiert sind. Allfällige Gewinne aus der Grundversicherung würden deshalb vor allem in die Reserven fliessen, was den Versicherten zugute käme. Über die zurzeit hohen Reserven ist aber ein Streit im Gange. Der Bundesrat will die Kassen dazu bringen, diese abzubauen.

Philippe Nantermod zeigt sich entschlossen, das Gewinnverbot zu durchbrechen. Sein Vorschlag sei mit 16 zu 8 Stimmen angenommen worden. Der klare Wille der Kommissionsmehrheit sei, dass die Kassen über einen Teil der Gewinne frei verfügen könnten, sagt er. Falls das gelte, müsse der Bundesrat eine entsprechende Änderung des Aufsichtsgesetzes einleiten.

Tages-Anzeiger, 14. Oktober 2020

Basler Krebs-Patienten brauchen das Kantonsspital Baselland

Politischer Konflikte zum Trotz: Das Basler Unispital möchte die Baselbieter als Partner bei der Tumorbehandlung gewinnen. Qualitätsangaben des Bundes und der Deutschen Krebsgesellschaft zeigen, wieso.

Krebs gehört zu den häufigsten Todesursachen in der Schweiz. Darum investieren Spitäler viel in den Kampf gegen die Tumore. Trotz der finanziellen Probleme der letzten Jahre hat sich das Kantonsspital Baselland (KSBL) am Standort Liestal zu einem europaweit führenden Krebszentrum entwickelt. Die Baselbieter sind so stark in der Onkologie, dass die Verantwortlichen des Basler Unispitals nun eine enge Zusammenarbeit mit den Kollegen im Baselbiet anstreben.

Fallzahlen und Qualität

Dass beide öffentlich-rechtlichen Institutionen in der Onkologie zusammenspannen wollen, haben sie Mitte Oktober in einer Absichtserklärung festgehalten. Politisch betrachtet, überrascht der Schritt: Seit der vor dem Volk gescheiterten Spitalfusion agieren die beiden Spitäler verstärkt wieder als Konkurrenten.

So tobt beispielsweise ein Konflikt im Bereich der Orthopädie, der das Potenzial für politische Spannungen zwischen beiden Basel birgt. Das Bruderholzspital, das die KSBL-Führung, aber auch der Baselbieter Regierungsrat zum Orthopädiezentrum machen wollen, ist den Baslern ein Dorn im Auge, weil es das Unispital schwächt, aber auch für die Basler Privatspitäler ein Konkurrent ist. Und im Bereich der Bauchchirurgie arbeitet das Unispital nicht mit dem KSBL zusammen, sondern unter dem Firmennamen Clarunis mit dem Claraspital. Das Basler Privatspital ist ebenfalls auf Onkologie spezialisiert. Dennoch suchen die Basler nun, trotz Spannungen in einzelnen Bereichen, die Zusammenarbeit mit dem KSBL. Und das hat zwei Gründe: Fallzahlen und Qualität.

Zur Qualität: Liestal ist beispielsweise im Bereich Darmkrebs eines von nur neun Spitälern

in der Schweiz, das von der weltweit angesehenen Deutschen Krebsgesellschaft zertifiziert ist. Dieses Label erhält nur, wer in dem Bereich genügend Fallzahlen und Qualität liefert. Das KSBL gehört nicht nur zu den 284 zertifizierten Darmkrebszentren der Welt, sondern gehört bei der Behandlungsqualität zum besten Drittel mit beinahe maximaler Punktzahl. Aus dem aktuellen Bericht der Deutschen Krebsgesellschaft mit den Kennzahlen von 2018 geht weiter hervor, dass sich das KSBL bei der Prozessqualität, also der Patientenbetreuung und der Organisation, zwar im Mittelfeld befindet, aber dennoch die höchste Kategorie A erfüllt.

Komplexere Fälle in Liestal

Zu den Fallzahlen: Robert Rosenberg, Chefarzt der Chirurgie am KSBL, erklärt, dass sein Darmkrebszentrum einerseits jeweils viel mehr Patienten als das Unispital und teilweise mehr Patienten als das Claraspital hat. Er verweist auf detaillierte Statistiken des Bundesamtes für Gesundheit. Daraus geht hervor, dass die Fälle in Liestal zudem komplexer sind als in Basel. Rosenberg erklärt, dass die Patienten am KSBL kränker seien: also Notfälle, Patienten mit mehreren Leiden und in schwächerem Zustand sowie Patienten mit mehr Metastasen. Zudem sei die Qualität am KSBL im Vergleich besser, nicht nur im medizinischen Bereich, sondern etwa auch bei der psychoonkologischen Beratung.

Diese Fallzahlen sind essenziell, weil einerseits hochkomplexe Eingriffe nur ab einer gewissen Anzahl Eingriffe weiterhin durchgeführt werden dürfen. Darum erscheint es sinnvoll, wenn die regionalen Spitäler enger kooperieren, weil nur so komplexe Eingriffe weiterhin in der Region Basel durchgeführt werden dürfen. Andererseits sind genügend Fallzahlen wichtig für die Universität, also für die Ausbildung der künftigen Ärzte sowie für die Forschung, und damit für den Kampf gegen Krebs.

Die Experten der Deutschen Krebsgesellschaft haben vor ein paar Wochen das KSBL wieder unter die Lupe genommen. Wie das KSBL mitteilt, hätten die Baselbieter den Test bestanden.

Basler Zeitung, 19. November 2020

Regierung sieht kein erhöhtes Krebsrisiko – und ernennt Kritik

Im Zürcher Weinland erkrankten laut einer Studie zwischen 2005 und 2015 mehr Kinder an einem Hirntumor, als es statistisch zu erwarten wäre.

Laut dem Zürcher Regierungsrat lasse diese Häufung aber keinen Schluss auf ein erhöhtes Risiko zu, schreibt er auf eine Interpellation von

Kantonsräten. Er nahm dabei auch explizit Stellung zu zwei Krebsfällen in Flaach. Vor einiger Zeit starben dort innerhalb von einem halben Jahr zwei Buben an einem Hirntumor. Einen «ursächlichen Zusammenhang zu identifizieren» sei aufgrund der Verschiedenartigkeit der diagnostizierten Tumore nicht möglich. «Damit kann von den beiden – zweifellos tragischen – Todesfällen keine statistische Relevanz für eine Häufung von Krebsfällen im Weinland hergeleitet werden», so die Regierung.

GLP-Kantonsrätin Nathalie Aeschbacher (Zürich), die den Vorstoss mitinitiiert hat, übt Kritik an dieser Antwort. Es gehe nicht an, dass die Regierung ein Beispiel herauspicke, das für sich betrachtet tatsächlich nur wenig Information zur Problematik liefere. «Man muss den Fokus übergeordnet und über die Gemeindegrenzen hinweg legen.» Denn hier bleibe die statistische Häufung im Weinland bestehen. Diese sei unbestritten. Die Häufung der Krebsfälle zu bewerten sei aber ohne absolute Zahlen nicht möglich. Hierzu liefere die Antwort des Regierungsrates keine Angaben.

Offen bleibe auch die Grundsatzfrage: «Was sind die Gründe für die häufigen Fälle von Kinderkrebs im Weinland?» Gefragt sei die Forschung, meint Aeschbacher. In seiner Antwort nimmt der Regierungsrat dieses Anliegen grundsätzlich auf. «Die Gesundheitsdirektion steht im Kontakt mit den führenden Forschungsgruppen auf diesem Gebiet.»

Diese Stellungnahme zeige, dass Fragen bezüglich der möglichen Zusammenhänge zwischen der erhöhten Krebs-Erkrankungsrate, der Trinkwasserqualität und dem Einsatz von Pestiziden in der Landwirtschaft unbeantwortet sind, sagt Kantonsrat Thomas Forrer (Grüne, Erlenbach), der die Interpellation mitunterzeichnet hat.

Aargauer Zeitung, 21. November 2020

Ist es Eugenik?

Die Schweiz nimmt derzeit aussergewöhnlich viele Tote in Kauf. Historiker erinnert das an dunkle Zeiten.

Die Schweiz hat dieser Tage eine höhere Übersterblichkeit als Länder wie Spanien oder die USA, die mindestens so sehr von Corona betroffen sind, aber für schlechtere Gesundheitssysteme bekannt sind. Schweizer Historiker vergleichen die Corona-Politik nun mit der Eugenik der Schweiz der 1930er - eine Eugenik, die nicht mit der mörderischen NS-Eugenik gleichzusetzen ist, aber einflussreicher war als in den meisten anderen europäischen Ländern. Die Diskussion lanciert hat Flurin Condrau, Professor für Medizingeschichte an der Uni Zürich.

Die Schweiz nehme es in Kauf, «eine höhere Zahl an Menschen der Altersgruppe über 65 zu verlieren, um einen Lockdown im strengen Sinn landesweit zu verhindern», sagt Condrau. Das erinnere an die besagte Eugenik, weil zwischen hinnehmbaren und nicht hinnehmbaren Opfern unterschieden werde. Unterstützung bekommt Condrau vom Zürcher Geschichtswissenschaftler Jakob Tanner, der 2005 ein Nationalfondsprojekt zum Thema geleitet hat. Für Tanner ist Condraus Aussage ein «legitimer Warnruf eines gut informierten Medizinhistorikers».

Auch Regina Wecker, Geschichtswissenschaftlerin an der Uni Basel und wie Tanner ehemalige Leiterin eines Nationalfonds-Projekts zur Schweizer Eugenik, kann Condraus Argumentation nachvollziehen - obwohl heute betont werde, die Bevölkerung müsse «Rücksicht auf die Schwachen» nehmen. Denn die historische Eugenik in der Schweiz habe Menschenrechte nur jenen voll auf zugebilligt, die gesund und produktiv gewesen seien. Wenn nun heute Todesfälle routinemässig mit dem Hinweis auf Vorerkrankungen und ein hohes Alter versehen würden, könne das durchaus als ethische Relativierung verstanden werden. Und Flurin Condrau, dessen These bereits vom Deutschlandfunk aufgenommen wurde? Er sehe sich als eine marginale Stimme an der Schnittstelle von Gesundheitswesen und Medizingeschichte, sagt er. Ein Umdenken der Politik erwarte er nicht.

Tages Anzeiger, 4. Dezember 2020

Wer hat eigentlich das Impfen erfunden, Herr Condrau?

Während die Welt auf einen guten Corona-Impfstoff wartet, malen radikale Impfgegnerinnen und -gegner schon jetzt den Teufel an die Wand. Historisch gesehen sei das ganz normal, sagt der Zürcher Medizinhistoriker Flurin Condrau.*

work: Impfen gehört zu den erfolgreichsten Erfindungen der modernen Medizin. Doch ausgerechnet in der Corona-Pandemie scheint die Impfgegnerschaft erstarkt. Ist das nicht paradox?

Flurin Condrau: Ich bin mir nicht sicher, ob die Impfgegnerschaft heute stärker ist als sonst. Sicher entfacht sie gerade ein kommunikatives Feuer. Zum Beispiel in den sozialen Medien. Aber das sollten wir nicht überschätzen. Die Impfgegnerschaft ist nämlich so alt wie das Impfen selbst. Nehmen Sie zum Beispiel Jeremias Gotthelfs «Anne Bäbi Jowäger»...

Die Impfkritik verhalte aber nicht.

Nein. Als zum Beispiel Bundesrat und Parlament 1882 nach den Choleraepidemien (1830-1867) erstmals ein Epidemiengesetz einführen

wollten, war der Widerstand riesig. Denn das Gesetz beinhaltete den Zwang zur Pockenimpfung. Das Referendum wurde ergriffen. Und in der Volksabstimmung schickten sagenhafte 79 Prozent der Männer das Gesetz bachab. Doch nur vier Jahre später holte der Bundesrat dasselbe Gesetz noch einmal hervor, diesmal einfach ohne Impfwang: Es kam nicht einmal zu einem Referendum, das Gesetz trat in Kraft...

Es gab doch auch vernünftige Impfkritik!

Durchaus. Im späten 19. Jahrhundert war die Impfkritik hauptsächlich eine soziale Kritik. In England lautete ein Slogan etwa: «Sanitation not Vaccination». Also «Hygiene statt Impfung». Man war der Meinung, dass eine bessere Gesundheitsversorgung für alle und hygienischere Wohn- und Arbeitsverhältnisse das Impfen überflüssig machen würden. Diese Haltung war nicht zuletzt auch in der Arbeiterbewegung stark. Offenbar ging es bei der damaligen Impfpflicht doch auch um das Wohl der bürgerlichen Oberschichten, die die Ungeimpften gerne einfach ins Gefängnis stecken wollten.

Heute ist Impfkritik nicht mehr Sozialkritik?

Die neuere Impfgegnerschaft gleicht eher einer Art «Bildungsopposition». Impfgegnerinnen und -gegner stammen oft aus einem urbanen, gutsituierten Milieu. Ihren Ursprung hat diese Entwicklung in der Kontroverse um die Impfung gegen Mumps, Masern und Röteln (MMR). Der englische Arzt Andrew Wakefield behauptete 1998, die MMR-Impfung würde bei Kindern Autismus hervorrufen. Das wurde zwar schnell widerlegt, weil Wakefield offenbar mit den Daten geschummelt hat. Doch der Schaden war angerichtet, und das Gerücht der Schädlichkeit der MMR-Impfung hat sich leider gehalten. Denn gerade eine Impfpflicht für Kinder sehen sogenannte bildungsnahe Schichten oft kritisch...

A propos Deutschland: Warum waren ausgerechnet die Nazis derart impfskeptisch?

Kaiser Wilhelm führte ja schon 1874 die Impfpflicht im Deutschen Reich ein. Und zwar aus militärischen Überlegungen. Man war der Meinung, der Deutsch-Französische Krieg von 1870/71 sei auch deshalb gewonnen worden, weil die deutsche Armee gegen Pocken geimpft war, die französische aber nicht. Daran knüpft die sozialdemokratisch geprägte Weimarer Republik 1918 nahtlos an. Sie hatte eine proaktive und positive Vision des Impfens als zentrales Element der auch sonst stark aufgestellten Gesundheitsfürsorge. Die Nazis aber lockerten die Impfpolitik. Aus Abgrenzung zur Weimarer Demokratie, aber vor allem, weil sie die grösste Gefahr für den «Volkskörper» in einer «rassistischen Kontamination» sahen. Dazu passt das Injizieren von «artfremden» Stoffen schlecht. Zudem waren viele Nazis Anhänger der Naturheilkunde, die das Impfen grundsätzlich ablehnte. Andere hielten die Impfpflicht schlicht für eine böswärtige jüdische Erfindung.

Sehen Sie diesbezüglich Parallelen zu den aktuellen Corona-Demos? Dort sind ja Slogans wie «Impfen macht frei» sehr populär.

Der Erfolg der Corona-Leugner basiert wie jener des Nationalsozialismus wesentlich auf Verschwörungstheorien. Also auf der Schuldzuweisung gegen Personengruppen, die gar nicht verantwortlich sind. Wenn nun Corona-Leugnerinnen und gewisse Impfgegner sich «Judensterne» anheften, sich «wie Sophie Scholl im Widerstand» fühlen oder den Behörden «Nazi-Methoden» vorwerfen, dann meiner Meinung nach aus politischem Kalkül heraus...

** Flurin Condrau (55) ist Professor für Medizingeschichte am Institut für Biomedizinische Ethik und Medizingeschichte der Universität Zürich. Bis 2011 lehrte er an der Universität Zürich mit Bündner Wurzeln an Universitäten in München, Sheffield und Manchester.*

work, 4. Dezember 2020

Diese Krise wird noch lange dauern - wir erleben gerade die totale Konfusion

Im Hin und Her der Schweizer Corona-Politik erreichen wir derzeit einen neuen Tiefpunkt. Wie hat es dieses Land nur dermassen vermasseln können? Wir haben den Tiefpunkt erreicht.

Wir sehen Deutschschweizer Regierungsräten dabei zu, wie sie im letzten Augenblick verhindern möchten, was nicht mehr zu verhindern ist. Im Baselbiet machen sie die Beizen ein bisschen zu (im Nachbarkanton sind sie schon lange). Dann schwafelt der Gesundheitsdirektor lange und wirrt über «Querdenker», die jetzt nötig seien.

In Zürich verkündet die kantonale Regierung derart seltsame Regeln, dass sie einen eigenen Hashtag erhalten. Unter zuerstermassnahmen machen sich recht viele Leute über jene Regierungsrätinnen und Regierungsräte lustig, die später aus den Medien erfahren müssen, dass ihre Massnahmen bereits wieder überholt sind.

In Solothurn wollen sie die Casinos, die Bowling- und die Billardzentren schliessen. Kinos, Theater und Bibliotheken sollen offen bleiben. Hä?

Jetzt muss halt der Bundesrat wieder übernehmen. Er macht das derart uninspiriert - es passt gut zu den Auftritten der Regierungsräte.

Bundespräsidentin Simonetta Sommaruga und Bundesrat Alain Berset haben diese Woche die bisher schlechteste Medienkonferenz seit Beginn der Pandemie gegeben. Elementare

Fragen bleiben unbeantwortet: Was genau soll die Konsultation der Kantone noch bringen? Wann und unter welchen Umständen wird weiter eskaliert? Wie genau sieht die wirtschaftliche Unterstützung für alle jene aus, die jetzt unter den neuen Massnahmen leiden?

Es war nicht nur inhaltlich dürftig, es war auch performativ richtig schlecht. Sommaruga, die bisher immer den richtigen Ton getroffen hat, lächelte an falschen Stellen und machte ungewohnte Fehler. Berset verpasste es, die Anstrengungen in der Westschweiz und in anderen Kantonen auf eine Art zu würdigen, die den Entbehrungen der Bewohnerinnen und Bewohner gerecht wird. Stattdessen: Andeutungen und Fingerzeige.

Wir haben den Tiefpunkt erreicht. Die Schweiz zählt mehr als 5200 Tote, die neuen Fallzahlen sind auf hohem Niveau steigend, und das Ganze wird garniert mit Vertretern des Staates, die herumeiern, herummaulen, herumschreien. Man sah es am Tag nach dem missglückten bundesrätlichen Auftritt: Zetermordio aus allen Landesteilen. Kommunikation in Ausrufezeichen. Dazu kommen die Parteien, die auch nur noch den Schreimodus beherrschen. Sie sind alle so laut, man hört sie gar nicht mehr richtig.

Für Bewunderinnen und Bewunderer des Schweizer Systems (von denen gibt es viele) ist das eine kaum zu ertragende Peinlichkeit. Bis diese Woche durfte man mit viel Wohlwollen davon ausgehen, dass die Schweizer Politik uns irgendwie durch diese Krise bringt, dass das System auch erschwerte Bedingungen aushält.

Selbst im Oktober durfte man mit gutem Gewissen noch annehmen, dass man zwar etwas spät, aber doch noch richtig reagiert hat. Föderalismus halt.

Doch seither haben sich die verschiedenen Kantone und Landesteile (und der Bundesrat!) derart weit auseinanderbewegt, dass man als Bewohner der Schweiz nur noch verwirrt zurückbleibt. Totale Konfusion.

Staatliches Handeln sollte transparent und kohärent sein, nachvollziehbar, logisch. Das ist die Grundlage unserer Demokratie, das ist die Basis dafür, dass die Menschen mitmachen und mitdenken. Das System mittragen. In guten Zeiten funktioniert das offensichtlich. In der Krise: leider nein.

Wie wir da wieder rauskommen?

Nach der Impfung. Irgendwann im Sommer vielleicht. Vielleicht werden wir dann auf diesen Dezember zurückschauen, wir werden aber lieber nicht darüber reden. Wir werden uns alle ein bisschen schämen.

Quel impact Covid-19 a-t-il eu sur la lutte contre le cancer du sein en Suisse?

Chaque année au mois d'octobre, de nombreuses initiatives de sensibilisation au cancer du sein fleurissent à travers le monde. Mais 2020 ne s'annonce pas très rose en matière d'avancée contre la maladie: Covid-19 a entravé le dépistage, retardé des diagnostics et modifié le traitement de cancers dans de nombreux pays. A Paris, une récente étude de l'Institut Gustave Roussy (IGR) indique que les mesures de lutte contre l'épidémie pourraient entraîner indirectement une augmentation de la mortalité par cancer de 2 à 5% dans les cinq prochaines années.

Pourquoi on en parle. Loin du scénario alarmant de l'IGR, les premières données romandes sont plutôt rassurantes. Bien que les médecins n'aient pas encore le recul nécessaire pour analyser précisément le phénomène, ils constatent aujourd'hui qu'une grande partie du retard accumulé au niveau du dépistage pendant le semi-confinement a pu être absorbé et que les cas de retard de diagnostic identifiés restent rares.

Interruption inédite des dépistages. Les programmes de mammographies de dépistage ont été momentanément interrompus au plus fort de la première vague épidémique, pendant une durée d'un mois et demi en Suisse.

- La Dre Sindy Monnier, directrice médicale du centre du sein de la Clinique des Grangettes, à Genève: «Je pense qu'ils ont été arrêtés à juste titre. Il faut savoir que nous dépistons des patientes asymptomatiques en bonne santé. Un délai de six semaines ne porte pas à conséquence dans l'immense majorité des cas, car le risque que la maladie change de stade chez une patiente qui est asymptomatique reste faible. Parallèlement, pour les patientes présentant des symptômes, par exemple une lésion palpable, les consultations, mammographies, biopsies, chirurgie et autres traitements ont été assurés durant tout le semi-confinement.» Aujourd'hui, à la Clinique des Grangettes, le retard a pu être absorbé. Sur l'ensemble des six derniers mois, l'activité ne détonne pas de la normale, les taux d'activité des mois d'été ayant compensé la période du confinement.
- Dans le canton de Vaud, où 28'000 mammographies sont effectuées chaque année, l'interruption du programme de dépistage a généré un retard qui n'a pas encore pu être rattrapé. Le Dr Cyril Ducros, médecin responsable du programme vaudois de dépistage de cancer: «Sur le plan théorique, un mois et demi d'activité représente entre 2000 et 4000 mammographies. Il y a eu du rattrapage, mais il paraît difficile à ce jour que tout ait été résorbé.

Décaler de 2 à 3 mois des examens qui étaient programmés avec un délai normal de 24 mois d'intervalle génère le risque que les cancers soient diagnostiqués à des stades plus avancés. Cependant, hormis dans le cas de certains cancers très agressifs, ce délai reste acceptable. Nous prenions la précaution d'éditer les invitations à la mammographie avec deux mois d'avance par rapport à l'échéance, pour que les femmes puissent anticiper leur rendez-vous. Ceci crée une petite marge de sécurité.»

Le bilan final vaudois ne sera possible que d'ici quelques mois.

Des traitements légèrement adaptés. Au niveau des traitements du cancer du sein, les centres de chimiothérapie et radiothérapie ont continué leurs activités, en adaptant les pratiques pour diminuer le risque d'exposition au virus quand cela était jugé judicieux et sans conséquence sur le pronostic du patient.

- Certains traitements immunosuppresseurs ont été diminués ou interrompus, lorsque le contexte le permettait.
- Les séquences de chimiothérapie préventive ont parfois été inversées de façon à ne pas placer la séquence la plus immunodépressive durant la crise.
- La chirurgie oncologique est restée une priorité. Seules de rares chirurgies du sein ont été reportées. Pour certaines patientes, la stratégie de traitement a été modifiée de sorte à inverser l'hormonothérapie et la chirurgie.
- Les contrôles de suivi en présentiel ont été diminués ou reportés au profit de consultations téléphoniques. La re-planification de ces contrôles durant l'été a entraîné une forte activité dans les centres du sein romands ces derniers mois.

Légers retards de diagnostic. Au CHUV, qui accueille environ 220 nouvelles patientes pour des cancers précoces du sein chaque année, le Dr Zaman Khalil, médecin responsable du Centre du sein, tire un premier bilan: «En termes de nouvelles patientes, nous n'avons pas l'impression qu'il y ait eu une baisse d'admissions. Mais il faudra attendre encore quelques mois pour avoir du recul sur les données.»

Quelques femmes, en revanche, dont le cancer était palpable, ont mis peut-être un peu plus de temps à venir s'annoncer que ce qu'elles n'auraient fait en temps normal. Il est très difficile cependant d'affirmer que la maladie a gagné du terrain à cause de leur réticence à venir consulter durant la crise, d'autant plus que le report était court.»

Au Centre du sein des Grangettes, le constat est le même. Quelques femmes ayant détecté une masse à l'auto-palpation en février ont attendu plusieurs mois avant de venir consulter, par

peur de s'exposer au virus ou de peser sur le système de santé. Sindy Monnier (Grangettes): «Elles représentent approximativement entre 1 et 2% de nos patientes. Peut-être que sans ce délai, nous aurions pu dispenser un traitement moins lourd, mais il est impossible de l'affirmer. Hors traitement, l'évolution des cancers est très difficilement prévisible et dépend de nombreux facteurs dont les caractéristiques biologiques.»

Un système de santé robuste. Pour Sindy Monnier, la Suisse est dans une situation privilégiée vis-à-vis du dépistage du cancer du sein, qui la rend difficilement comparable aux autres pays: «Le système français par exemple est déjà sous pression hors période Covid-19, avec d'importants délais d'attente. Si vous rajoutez six semaines à des délais déjà longs, les conséquences de la crise ne seront pas les mêmes en matière de retard de diagnostic et de prise en charge.»

La Suisse romande, bonne élève. En Suisse, environ 6200 cas de cancer du sein chez la femme et environ 50 cas chez l'homme sont détectés chaque année. Afin de déceler la maladie le plus tôt possible, des mammographies peuvent être effectuées de façon opportunistes (suite à la proposition du médecin traitant ou gynécologue ou sur une initiative personnelle) ou dans le cadre d'un programme de dépistage cantonal qui cible les femmes âgées de 50 à 74 ans. La longue tradition de dépistage du cancer du sein en Suisse romande a permis de mettre en place des programmes de dépistage dans chaque canton romand, à l'inverse de la Suisse alémanique où seuls les cantons de Bâle-Ville, Berne, les Grisons, Saint-Gall, Tessin, et Thurgovie en sont bénéficiaires.

Grâce à ces programmes, les femmes n'ont qu'à déboursier 10% du coût de la mammographie (environ 200 francs). Le reste est pris en charge entièrement par l'assurance de base dans le cadre de la LAMal. À Genève, par exemple, le coût de l'examen est de 19,70 francs pour la patiente. Cyril Ducros (CHUV): «Les protocoles des programmes de dépistage sont très standardisés, destinées à des personnes à risque moyen. Nous conseillons aux femmes présentant un sur-risque familial avéré, de type mutation génétique BRCA1-BRCA2, de faire un suivi personnalisé hors des programmes cantonaux selon les conseils de leurs médecins.»

Le protocole actuel convient pour l'instant à 80% de la population. Nous aimerions obtenir une adaptation de la LAMal à certaines situations particulières. Nous souhaiterions notamment que les examens complémentaires par ultra-sons pour les femmes avec une densité mammaire élevée, recommandés même lorsque la mammographie ne met pas d'anomalie en évidence, soient pris en charge. L'examen coûte entre 150 et 200 francs, qui pour l'heure doit être déboursé par la patiente.»

Des chiffres positifs. Dans les cantons de Genève et Vaud, la participation des femmes de plus de 50 ans au programme de dépistage atteint respectivement 43% et 50%. Dans le Jura, le programme de dépistage atteint quant à lui l'un des meilleurs scores de Suisse, avec environ 60% de participation.

Il est cependant difficile d'estimer la proportion réelle de femmes réalisant une mammographie préventive, car aucun registre ne permet d'avoir une vue d'ensemble sur les mammographies réalisées hors des programmes cantonaux. Cyril Ducros estime: «Nous pensons qu'entre 20 et 25% des femmes de plus de 50 ans se font dépister de manière opportuniste et que le quart des femmes restant ne fait pas de mammographie préventive. Ces chiffres varient selon les cantons et dépendent notamment de la coopération des médecins gynécologues.»

Bien que Cyril Ducros et Sindy Monnier se déclarent globalement satisfaits de l'accès aux examens de dépistage, des améliorations restent nécessaires, explique Sindy Monnier: «La prévention du cancer du sein ne passe pas que par le dépistage. Il est possible de réduire les facteurs de risque liés à notre mode de vie, comme le tabagisme, la consommation d'alcool, la surcharge pondérale et en pratiquant régulièrement une activité physique.»

Je pense que nous ne faisons pas encore assez en termes de prévention des cancers et des récidives. L'activité physique adaptée diminue le risque de récurrence de 30% mais les séances dispensées par un coach sportif ne sont pas remboursées par la LAMal actuellement. Par rapport à certains pays, nous n'avons pas une culture de prévention optimale.»

Heidi.news, 1 octobre 2020

«Il faut une mobilisation de tous les acteurs»

Quelles conséquences la pandémie aura-t-elle sur la coopération? Les réponses de Christian Frutiger, vice-directeur à la Direction du développement et de la coopération du DFAE et chef du domaine de la coopération globale.

En raison de la pandémie, l'ONU annonce un retard dans l'atteinte des Objectifs de développement durable (ODD), notamment ceux qui visent l'éradication de la pauvreté et de la faim en 2030. La communauté internationale compte-t-elle revoir ces objectifs?

Il est encore trop tôt pour le dire. Une grande partie des réponses à apporter à la crise du Covid-19 sont contenues dans l'Agenda 2030 et ses ODD. Il est ainsi d'autant plus important de s'atteler à réaliser cet agenda. Il reste dix ans pour le faire. À ce stade, il est important de maintenir le cap avec quelques ajustements.

Cette crise est une crise mondiale, une crise de santé mais aussi une crise socio-économique qui touche l'ensemble des États. Certains pays ont eu des réponses nationales, mais des réactions de solidarité internationale et une reconnaissance de l'importance du système multilatéral se sont aussi manifestées.

À quels ajustements pensez-vous?

La crise du Covid-19 exacerbe les problématiques déjà existantes, comme les inégalités. Elle souligne les faiblesses des systèmes, celles des systèmes de santé notamment. Nous avons vu que les populations les plus vulnérables et les couches sociales les plus faibles ont été frappées de manière disproportionnée par la pandémie. Même dans les pays industrialisés. Nous avons donc du chemin à faire pour des systèmes de santé plus résilients et accessibles à tous.

Rédigée avant la pandémie, la Stratégie de coopération internationale de la Suisse pour 2021-2024 prévoit des crédits-cadres pour 11.25 milliards de francs suisses. Faut-il l'adapter?

La Stratégie de coopération internationale 2021-2024 a en effet été rédigée avant la période du Covid-19, mais la réaction aux crises est au centre de notre mandat. Nous nous adaptons toujours à la réalité de chaque pays ou du contexte et cherchons la meilleure façon d'intervenir. La stratégie donne des orientations et des principes, mais ne fixe pas à l'avance nos interventions. Notre réaction à la crise du Covid-19 le démontre: beaucoup de nos programmes ont été adaptés, des appuis additionnels ont été décidés par le Conseil fédéral et le parlement. Nous prendrons en compte le Covid-19 dans la mise en œuvre de la stratégie 2021-2024 et sa flexibilité nous le permet.

Comment la DDC gère-t-elle la crise en lien avec les projets qu'elle soutient?

Sur le plan international, nous avons soutenu l'ONU, le Mouvement international de la Croix-Rouge, du Croissant-Rouge, mais aussi l'OMS et les organisations développant des tests, des médicaments et des vaccins. Nous avons également fourni du matériel médical dans de nombreux pays, adapté les projets en cours et lancé de nouvelles initiatives pour faire face aux conséquences de la crise et soutenir les populations les plus vulnérables. Par exemple en Haïti, nous nous sommes engagés de manière encore plus conséquente dans la production agricole pour assurer la sécurité alimentaire. Au Niger, dans le cadre de son appui aux médias, la Suisse soutient le Studio Kalangou pour la diffusion dans tout le pays de messages de sensibilisations et de prévention au Covid-19 par un réseau de radios locales; ce programme radiophonique de la Fondation Hironnelle bénéficie d'un financement de la DDC. La DDC a aussi contribué au Fonds natio-

nal tanzanien d'action sociale, qui constitue un mécanisme de protection sociale pour les plus vulnérables.

Quelle peut être la contribution des ONG à la résolution de la crise sur le terrain?

Résoudre cette crise nécessite une mobilisation globale des acteurs étatiques, de la société civile avec les ONG, des milieux académiques et du secteur privé. Les ONG sont d'importantes actrices de la coopération internationale et beaucoup de nos organisations partenaires sont restées présentes dans leur pays d'intervention pendant la crise. La DDC met en œuvre environ un tiers de ses programmes par l'intermédiaire d'ONG suisses et internationales. Nous nous sommes aussi appuyés sur elles pour notre réponse au Covid-19. Le rôle des ONG est important car elles sont proches des communautés sur le terrain et connaissent leurs besoins et leurs vulnérabilités.

Les partenaires des ONG dans les pays du Sud craignent des baisses de budget au vu des investissements publics nécessaires dans les pays du Nord pour faire face à la crise, quelle évolution anticipez-vous?

Il est vrai que les budgets sont sous pression. Mais je constate plusieurs tendances différentes: certains pays estiment important de maintenir ou même d'augmenter leurs engagements en faveur des pays du Sud en cette période particulière; d'autres estiment que leurs efforts doivent se concentrer en priorité sur leurs défis nationaux. Nous aurons une vision plus claire des tendances dans quelques mois. S'agissant de la Suisse, elle doit jouer son rôle à travers une prévisibilité du financement des ONG et du système multilatéral. C'est pour cela que l'adoption de notre stratégie 21-24 au milieu de la crise du Covid-19 est aussi un signal très important de la Suisse vers d'autres donateurs. Il n'y a pas de solution miracle, la crise va nous accompagner encore un bon moment. Nous devons tous nous mobiliser, acteurs gouvernementaux et de la société civile, pour la contrecarrer et en minimiser l'impact.

La Tribune de Genève, 10 octobre 2020

Les grands chantiers d'Anne Lévy

La nouvelle patronne de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) a de gros dossiers à empoigner, à commencer par la numérisation du système de santé et un nouvel accent mis sur la prévention.

Elle est courageuse, Anne Lévy. C'est elle qui vient de succéder ce mois à Pascal Strupler en tant que directrice de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), le poste désormais

considéré comme «le plus dur de l'administration fédérale» depuis le début de la pandémie de Covid-19. Bien avant la fin de la période de cent jours que respectent en principe les chefs d'office et les conseillers fédéraux avant de s'exprimer, elle a accepté de faire sa première intervention publique au Forum Santé du Temps et de L'Illustré. Elle est consciente que sa mission sera difficile, mais elle l'envisage sans appréhension particulière. «Je vais cultiver le dialogue avec tous les acteurs du système de santé pour que nous trouvions des compromis ensemble», a-t-elle déclaré.

Le 3 avril dernier, sa nomination est passée complètement inaperçue. Le ministre de la Santé Alain Berset l'invite certes à se présenter devant les médias, mais en plein pic de l'épidémie, ceux-ci n'ont d'yeux que pour «Mister Corona», Daniel Koch. Qui est donc cette Bernoise de 48 ans, que la crise sanitaire actuelle a incitée à entrer en fonction un mois plus tôt que prévu?

Après des études en sciences politiques à l'Université de Lausanne, Anne Lévy est vite devenue une spécialiste des questions de prévention. D'abord comme spécialiste des questions de drogue à la ville de Berne, puis comme collaboratrice à l'OFSP, à la tête de la section «Alcool et tabac». Elle passe ensuite des bords de l'Aar aux rives du Rhin – rien de plus logique. A Bâle, elle dirige le service de protection de la santé avant de reprendre les rênes des Cliniques psychiatriques universitaires (1200 collaborateurs), dont elle fait une institution ouverte.

Un pays en bonne santé

Ce jeudi, dans le cadre d'un forum entièrement numérique, Anne Lévy a dit toute sa confiance dans le système helvétique de santé. Le terrain est bien balisé grâce à la stratégie de «Vision Santé2030», un document que le Conseil fédéral a approuvé en décembre de l'an dernier.

«La crise du coronavirus a révélé à la fois les forces et les faiblesses de notre système», a-t-elle résumé. Côté forces: des soins de qualité, mais aussi un pays dont 80% des gens se déclarent en bonne, voire en excellente santé. «En Suisse, 80% des patients hospitalisés aux soins intensifs en sont ressortis vivants, contre seulement 63% aux Etats-Unis et 55% en Lombardie voisine», a-t-elle précisé.

Et côté faiblesses? La digitalisation, naturellement! Alors que la Suisse figure au 6e rang d'un classement mondial de la compétitivité numérique, elle végète en queue de classement dans le secteur de la santé par rapport aux autres pays de l'OCDE. «Nous avons pris du retard, c'est vrai, mais nous avons aussi fait de gros progrès ces derniers mois», tient à souligner Anne Lévy, qui cite l'exemple de l'application SwissCovid. «L'une des meilleures du monde», téléchargée par 2,5 millions de personnes dont 1,6 million l'ont activée.

«Moins gestionnaire, plus visionnaire»

La numérisation sera certainement l'un des plus gros chantiers à empoigner. En témoin un projet qui a pris beaucoup de retard, celui du dossier électronique du patient (DEP). «Il faut accélérer la mise en place de ce dossier, dont l'OFSP n'a pas suffisamment pris le lead», déclare Karin Perraudin, présidente du Conseil d'administration du Groupe Mutuel. Chef du service de médecine interne de l'Hôpital de La Tour à Genève, Omar Kherad abonde dans ce sens. «Je ne comprends pas qu'en Suisse un patient n'ait pas encore une carte lui donnant accès à son passeport santé. Les Etats-Unis et les pays scandinaves sont plus avancés à cet égard», remarque-t-il...

La prévention fait partie des nouvelles priorités de la stratégie de santé 2030 du Conseil fédéral. La nouvelle patronne de l'OFSP est prête à assumer ce changement de paradigme. Il s'agit désormais de maintenir les gens le plus longtemps possible en bonne santé plutôt que de soigner des malades. D'agir donc en amont plutôt qu'en aval de la chaîne de santé.

Le Temps, 10 octobre 2020

La mauvaise qualité de l'air, facteur de risques supplémentaire

Une étude internationale évalue à 15% la part de décès dus au Covid-19 liée à l'exposition aux particules fines.

Respirer un air de mauvaise qualité accroît le risque de mourir du Covid-19. Telle est la conclusion d'une étude internationale parue fin octobre dans la revue *Cardiovascular Research*. Selon les estimations des chercheurs, environ 15% des décès dans le monde dus au Covid-19 pourraient être attribués à une exposition à long terme à la pollution de l'air. Une proportion qui monte à 27% dans les régions les plus polluées de la planète, comme l'Asie de l'Est. Elle s'élèverait à 18% en France, juste en dessous de la moyenne européenne, estimée à environ 19%.

Dans une démarche inédite, les scientifiques ont cherché à évaluer la part de la mortalité due au Covid-19 attribuable à une exposition à long terme aux particules fines (PM_{2,5}, de diamètre inférieur à 2,5 micromètres), les plus dangereuses pour la santé car elles pénètrent profondément dans l'organisme. «Le nombre de décès dus au Covid-19 augmentant de façon continue, il n'est pas possible de déterminer le nombre exact ou définitif de décès par Covid-19 par pays pouvant être attribués à la pollution de l'air», précise Jos Lelieveld,

de l'Institut Max-Planck de chimie à Mayence (Allemagne) et auteur principal de l'étude.

Les résultats se fondent sur des données épidémiologiques collectées jusqu'à la troisième semaine de juin, dans le cadre d'études scientifiques menées aux Etats-Unis, en Chine et en Italie. Pour construire leur modèle de calcul, les chercheurs les ont combinées avec les données sur l'exposition des populations aux $PM_{2.5}$ issues des observations satellitaires et des réseaux de surveillance de la qualité de l'air dans les villes.

Même s'ils n'en écartent pas la possibilité, les auteurs ne vont pas jusqu'à établir une relation de cause à effet directe entre pollution de l'air et mortalité due au Covid-19. Ils concluent qu'elle est «*un facteur important*» et «*aggravant*» de comorbidité. La littérature scientifique a déjà établi de façon solide le lien entre particules fines et décès par maladie respiratoire, accident vasculaire cérébral ou infarctus.

«*Lorsque les gens inhalent de l'air pollué, les $PM_{2.5}$ migrent des poumons vers le sang et les vaisseaux sanguins. Cela endommage l'endothélium, la paroi interne des artères. Le coronavirus pénètre également par les pou-*

mons, causant des dommages similaires aux vaisseaux sanguins, décrit Thomas Münzel (université Johannes-Gutenberg, Mayence), coauteur de l'étude. Si vous avez déjà une maladie cardiaque, par exemple, la pollution de l'air et l'infection par le coronavirus causeront des problèmes pouvant entraîner des crises cardiaques, une insuffisance cardiaque et un accident vasculaire cérébral.»

«Coup double»

La pollution de l'air aurait deux autres effets, relève l'étude. Elle favoriserait l'émergence de foyers épidémiques, en prolongeant la durée de vie du virus dans les aérosols. Elle augmenterait l'activité d'un récepteur, appelé ACE_2 , situé à la surface des cellules et connu pour être impliqué dans la manière dont le Covid-19 infecte les patients. «*Il y a coup double, commente le professeur Munzel. La pollution de l'air endommage les poumons et augmente l'activité de l' ACE_2 , ce qui conduit à une meilleure absorption du virus.*»

Santé publique France (SPF) considère la pollution de l'air comme «*un facteur de risque aggravant*». L'organisme doit lancer prochainement une étude sur «*le lien entre exposition à*

long terme aux particules fines et le risque de décès et d'hospitalisations pour Covid-19». Au moment du dé-confinement, SPF rappelait que «*la reprise des activités ne [devait] pas se faire au détriment de la qualité de l'air, déterminant majeur de la santé.*»

Dans une étude publiée en mars, les professeurs Lelieveld et Munzel avaient revu très significativement à la hausse la mortalité globale due à la pollution de l'air. Selon leurs calculs, elle serait ainsi responsable chaque année, en France, d'environ 67 000 morts. Beaucoup plus que l'estimation de 48 000 morts retenue depuis quelques années par SPF.

Mauvaise élève, la France a de nouveau été renvoyée devant la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE) par la Commission, vendredi 30 octobre, pour avoir exposé les Parisiens et les Martiniquais à des niveaux de particules fines supérieurs aux normes légales depuis plus de douze ans. En octobre 2019, la CJUE avait condamné la France pour des dépassements répétés au dioxyde d'azote, un gaz toxique émis principalement par le trafic routier, dans une dizaine d'agglomérations.

Le Monde, 4 novembre 2020

Schweizweiter Zugang zu Palliative Care im Interesse aller

Menschen sollen in Würde, selbstbestimmt, angemessen begleitet und möglichst frei von Ängsten und Schmerzen die letzte Lebenszeit verbringen und sterben können. Ein Bericht des Bundesrates zur Palliativ-Care-Situation in der Schweiz hält aber fest, dass nicht alle Menschen in der Schweiz Zugang zu bedarfsgerechten Angeboten haben. Zudem reichen die heutigen Strukturen der Gesundheitsversorgung nicht aus, um die Herausforderungen der Demographie angemessen zu bewältigen. Weiter ist die Finanzierung nur ungenügend geklärt.

Schreitet eine Krebserkrankung fort, können belastende körperliche, psychische, soziale und spirituelle Herausforderungen auftreten. Hier setzt Palliative Care an. Menschen mit einer unheilbaren Erkrankung und ihre Nahestehenden werden dabei unterstützt, die bestmögliche Lebensqualität zu erreichen. Das gelingt in der Schweiz nicht in allen Fällen. Ein Problem sind fehlende Palliative-Care-Angebote, die allen Menschen bedarfsgerecht und in guter Qualität zur Verfügung stehen. Es bestehen heute massive Finanzierungslücken für Palliative Care im Rahmen der Langzeitpflege sowie der Akutbehandlung im stationären und im ambulanten Bereich.

Im September 2020 verabschiedete der Bundesrat einen Bericht «Bessere Betreuung und Behandlung von Menschen am Lebensende»¹. Dieser wurde im Rahmen der [Plattform Palliative Care](#) erstellt und erfüllt auch einen Auftrag des Parlaments: Basierend auf den Ergebnissen des nationalen Forschungsprogramms «Lebensende» ([NFP 67](#)), hatte die ständerätliche Gesundheitskommission den Bundesrat im Juni 2018 beauftragt, in Zusammenarbeit mit den Kantonen und den betroffenen Fachorganisationen einen Bericht zu erarbeiten ([18.3384 s](#)). Man wollte damit Erkenntnisse gewinnen, wie die Palliative-Care-Versorgung besser in die bestehende Gesundheitsversorgung integriert und finanziert werden kann.

Politischer Handlungsbedarf ist erkannt

Der Bericht hält klar fest, dass die Angebote der Palliative Care nicht ausreichend in die Gesundheitsversorgung integriert sind und der Zugang nicht schweizweit

gewährleistet ist. Ungleichheiten im Sterben sind in der Schweiz eine Tatsache: Nicht jede Person hat die gleichen Voraussetzungen, Chancen und Möglichkeiten, die Wünsche für das eigene Sterben selbstbestimmt umzusetzen. Zudem wird das Lebensende bisher vor allem als akutes Ereignis behandelt – obwohl rund 70 Prozent der Todesfälle in der Schweiz zu erwarten sind und damit frühzeitig und vorausschauend vorbereitet werden könnten. Mit den heutigen Strukturen und Leistungsangeboten im Bereich Palliative Care wird es nicht möglich sein, die zunehmende Anzahl sterbender Menschen und ihre Angehörigen angemessen zu behandeln und zu betreuen.

Gemäss dem identifizierten Handlungsbedarf schlägt der Bundesrat eine Reihe von Massnahmen vor. Sie sollen gemeinsam mit den Kantonen und den betroffenen Akteuren im Rahmen der bestehenden Nationalen Plattform Palliative Care umgesetzt werden. Ziel ist auch, dass Patientinnen und Patienten sowie ihre Angehörigen durch Fachpersonen befähigt werden, selbstbestimmte und wohlinformierte Entscheidungen zu fällen.

Im Bericht fehlen demgegenüber konkrete Massnahmen, wie die heute bestehenden Finanzierungslücken für die allgemeine wie auch die spezialisierte Palliative Care im Rahmen der Langzeitpflege und der Akutbehandlung im stationären und im ambulanten Bereich geschlossen werden können. Aber gerade die Frage der Finanzierung von Palliative Care-Leistungen über die ganze Versorgungskette einschliesslich Schnittstellen muss rasch verbindlich geregelt werden.

Neue Finanzierungsmodelle sind gefragt

Deshalb hat der Ständerat einstimmig einen weiteren Vorstoss angenommen ([20.4264 s](#)), um die Finanzierung für ein schweizweites Palliative-Care-Angebot zu gewährleisten. Sollte auch der Nationalrat in der nächsten Session zustimmen, ist der Bundesrat mit der Klärung der Definition von Palliative Care-Leistungen und deren Tarifierung und Vergütung beauftragt. Denn dies ist nicht nur im Interesse der Betroffenen und ihren Nahestehenden, sondern auch der Allgemeinheit: Palliative Care entlastet und ergänzt die Akutmedizin und führt damit insgesamt zu Kosteneinsparungen im Gesundheitssystem. Dies zeigen Erfahrungen aus anderen Ländern. Studien aus der Schweiz zeigen überdies, dass in Kantonen, in denen mehr Personal für die häusliche palliative Pflege und Betreuung von Patientinnen und Patienten zur Verfügung steht, die Kosten tiefer sind. Angesichts der aktuellen Diskussionen um kostendämpfende Massnahmen im Gesundheitswesen steigt damit die Relevanz der Förderung der Palliative Care in der Schweiz.

1. Online verfügbar auf der BAG-Website: <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/strategie-und-politik/nationale-gesundheitsstrategien/strategie-palliative-care.html>

Franziska Lenz
Leiterin Public Affairs, Krebsliga Schweiz
franziska.lenz@krebbsliga.ch

Von der Nationalen Strategie gegen Krebs zum Oncosuisse Forum

Im Interview erklärt der neue Oncosuisse Geschäftsführer Michael Röthlisberger, wie die Arbeit der Nationalen Strategie gegen Krebs (NSK) weitergeführt wird.

Interview: Lars Haefner



Michael Röthlisberger, weshalb endet die Nationale Strategie gegen Krebs? Braucht es diese Initiative nicht mehr?

Die NSK endet, weil es von Anfang an ein zeitlich begrenzter Auftrag vom Bund (EDI) und den Kantonen (GDK) war. Der ursprüngliche Zeitraum 2014–2017 konnte verlängert werden bis 2020. Für eine weitere Verlängerung sind die Voraussetzungen seitens Bund und Kantone nicht gegeben. Diese Initiative endet also aus administrativen Gründen. Das heisst aber nicht, dass es sie inhaltlich nicht mehr braucht – im Gegenteil! Es braucht unbedingt weiterhin ein gemeinsames Voranschreiten der Akteure im Krebsbereich auf nationaler Ebene, um die Herausforderungen anzugehen.

Also mehr Neuanfang als Ende?

Neuanfang oder vielleicht noch besser «nächster Schritt» auf Basis des Erreichten. Dies ist übrigens der dritte oder vierte solcher Schritt, wenn man so will: Auf das 2001 gestartete «Nationale Krebsprogramm I» folgte das «Nationale Krebsprogramm II», dann die NSK inklusive Verlängerung und jetzt eben Oncosuisse Forum. Das grundsätzliche Ziel bleibt das Gleiche. Auch Oncosuisse Forum ist ideell eine «nationale Strategie», einfach in veränderter Form und unter anderer Bezeichnung.

Was hat die NSK in diesen sieben Jahren erreicht?

Wenn man es auf zwei Worte reduzieren möchte: Vernetzung und Zusammenarbeit. Eine Rückmeldung, die wir häufig erhalten haben, ist, dass es die NSK braucht, um Akteure mit unterschiedlichen Haltungen und Ansprüchen quasi auf «neutralem Grund» zusammenzuführen, um gemeinsam Projekte und Aktivitäten zu entwickeln – und umzusetzen. Insgesamt wurden von den zahlreichen Projekten die meisten beendet und in allen davon bedeutende Fortschritte erzielt.

Wenn man auf einzelne Beispiele eingehen will, sind sicherlich die Zusammenarbeit im Rahmen der «Charta Darmkrebs-Früherkennung» oder auch die Erarbeitung und Einführung der nationalen Krebsregistrierung gute Beispiele. Die Krebsregistrierung ist zwar Sache des BAG und der ausführenden Stellen, die Entwicklung hat aber zu wichtigen Teilen auch in NSK-Arbeitsgruppen stattgefunden. Auch was gemeinsames politisches Handeln wie beispielsweise eine konzertierte Einflussnahme auf

krebsrelevante Vernehmlassungen angeht, hat das «Gefäss» NSK beziehungsweise die Oncosuisse sicherlich geholfen. Wichtig ist zu betonen, dass die NSK vor allem unterstützend gewirkt hat, den «Lead» in den Projekten hatten in den meisten Fällen die Akteure.

Und was soll man sich unter dem neuen «Oncosuisse Forum» vorstellen?

Wir haben bewusst den Begriff des Forums gewählt. Ein Forum ist ein Ort, an dem Ideen und Meinungen ausgetauscht werden. Wie eben erwähnt, war dies bereits in der NSK sehr wichtig, wir möchten aber noch mehr Gewicht auf diesen Aspekt legen. Kernstück von Oncosuisse Forum werden denn auch themenspezifische Plattformen sein, welche dem Austausch unter den Akteuren sowie dem Entwickeln von Ideen und Aktivitäten dienen sollen. Hierfür möchten wir die Akteure noch breiter und vollzähliger als bisher einbinden. Auch die Initiative «Zugang zu neuen Krebsmedikamenten» (den Involvierten auch als «die Lernspirale» bekannt, da diese Methodik im Mittelpunkt steht) ist stark von diesem Austausch-Charakter geprägt und wird im Rahmen von Oncosuisse Forum weitergeführt. Dafür werden wir nicht 15 Projektaktivitäten parallel führen können wie in der NSK.

Viel Arbeit für die Zukunft...

In der Tat, ja! Der Anfang wird vom Aufbau und vom Etablieren der neuen Strukturen geprägt sein. Allerdings muss man sagen, dass wir im Team mit Kathrin Kramis, Catherine Gasser und Nuria del Rey schon viel Vorarbeit geleistet haben. Nun schauen wir gespannt und vorfreudig vorwärts und hoffen, dass möglichst viele Akteure sich im Oncosuisse Forum einbringen möchten, denn je mehr Personen und Institutionen am gleichen Strick in die gleiche Richtung ziehen, umso mehr können wir bewegen! So hoffen wir auch, dass möglichst viele Organisationen aus dem Krebsbereich bei den Themenplattformen mitmachen werden – die Einladung dazu folgt und wer auf dem Laufenden bleiben will, kann sich auch sehr gerne für unseren Newsletter einschreiben unter www.oncosuisse.ch.

Oncosuisse. Oncosuisse ist der Verbund von neu acht Institutionen im Krebsbereich (Krebsliga Schweiz, Krebsforschung Schweiz, Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK), Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie, Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie, Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe, NCI-CER und seit 1. Januar 2021 neu auch Onkologiepflege Schweiz). Die Geschäfts- und Koordinationsstelle von Oncosuisse / Oncosuisse Forum befindet sich in Bern.

Korrespondenz:

Für Fragen an Michael Röthlisberger:
michael.roethlisberger@nsk-krebsstrategie.ch
 Für Fragen zur Nationalen Strategie gegen Krebs:
info@nsk-krebsstrategie.ch

De la Stratégie nationale contre le cancer à Oncosuisse Forum

Michael Röthlisberger explique comment le travail de la Stratégie nationale contre le cancer (SNC) se poursuit.

Interview: Lars Haefner

Michael Röthlisberger, pourquoi la «Stratégie nationale contre le cancer» prend-elle fin? Cette initiative n'est-elle plus nécessaire? La SNC s'achève parce que, dès le début, il s'agissait d'un mandat limité dans le temps émanant de la Confédération (DFI) et des cantons (CDS). La période initiale de 2014 à 2017 avait été prolongée jusqu'en 2020. Du côté de la Confédération et des cantons, les conditions requises pour une nouvelle prolongation ne sont pas réunies. Cette initiative prend donc fin pour des raisons administratives. Cela ne signifie pas pour autant qu'elle ne soit plus nécessaire – au contraire! Il est essentiel que les acteurs de la lutte contre le cancer continuent d'avancer ensemble au niveau national pour relever les défis à venir.



Il s'agit donc davantage d'un nouveau départ que d'une fin? Oui, un nouveau départ ou, plus exactement, une «prochaine étape» s'appuyant sur ce qui a déjà été réalisé. Pour être précis, il s'agit en réalité plutôt d'une troisième ou quatrième étape: le «Programme national contre le cancer I», lancé en 2001, a été suivi par le «Programme national contre le cancer II», puis par la SNC et sa prolongation, pour faire place aujourd'hui à Oncosuisse Forum. L'objectif de base reste le même. Fondièrément, Oncosuisse Forum est aussi une «stratégie nationale», simplement sous une forme modifiée et sous un autre nom.

Qu'a réalisé la SNC au cours des sept années écoulées? Si l'on devait retenir deux mots clés, ce serait «mise en réseau» et «collaboration». L'un des commentaires qui nous est souvent parvenu mettait en lumière le rôle indispensable de la SNC pour réunir en «terrain neutre» des acteurs aux attitudes et exigences différentes afin de développer – et mettre en œuvre – ensemble des projets et des activités. Globalement, parmi les nombreux projets initiés, la plupart ont été menés à bien et des progrès significatifs ont été réalisés dans tous les cas.

A titre d'exemple, je mentionnerais ici deux cas concrets significatifs, soit la collaboration dans le cadre de la «Charte pour le dépistage du cancer colorectal» – un projet au demeurant dirigé par la Ligue suisse contre le cancer – ainsi que l'élaboration et l'introduction de l'enregistrement des maladies oncologiques au niveau national. Bien que l'enregistrement des maladies oncologiques soit du ressort de l'OFSP et des organes d'exécution, son développement a dans une

large mesure été réalisé au sein des groupes de travail de la SNC. En tant qu'«organe», la SNC – respectivement Oncosuisse – a certainement aussi favorisé une action politique commune, à l'instar de prises de position concertées sur des consultations liées au cancer. Il est important de souligner que la SNC a principalement joué un rôle de soutien; la «responsabilité» des projets était dans la plupart des cas assumée par les différents acteurs du domaine, souvent la LSC.

Et à quoi ressemblera le nouveau «Oncosuisse Forum»? Nous avons délibérément choisi le terme de forum. Un forum est un lieu d'échange d'idées et d'opinions. Comme nous venons de le mentionner, cet aspect jouait déjà un rôle important dans la SNC, mais nous aimerions encore le renforcer. Oncosuisse Forum sera principalement constitué de plateformes thématiques, qui serviront à l'échange entre les participants ainsi qu'au développement d'idées et d'activités. A cette fin, nous aimerions impliquer les acteurs encore plus largement et pleinement qu'auparavant. Le projet «Sécurité d'accès aux nouveaux médicaments contre le cancer» alias «Spirale d'apprentissage» est également fortement empreint de cette notion d'échange et sera poursuivi dans le cadre de Oncosuisse Forum.

Toutefois, contrairement à ce que nous avons fait dans le cadre de la SNC, nous ne pourrions pas mener 15 activités de projet en parallèle – même avec la direction conjointe assumée avec la fantastique Catherine Gasser, cela faisait beaucoup, et à l'avenir cela ne sera plus «gérable».

Beaucoup de travail pour l'avenir, donc...

En effet, oui! La phase initiale sera principalement dévolue au développement et à la mise en place des nouvelles structures. Cependant, il faut souligner que l'équipe composée de Kathrin Kramis, Catherine Gasser et Nuria del Rey a déjà réalisé un énorme travail préliminaire – l'équipe qui reprendra le flambeau a beaucoup appris et s'est inspirée de Kathrin et Catherine. Nous envisageons maintenant l'année prochaine avec enthousiasme et impatience et espérons qu'un maximum d'acteurs voudront participer à Oncosuisse Forum, car plus les gens et les institutions tirent à la même corde, plus nous pourrions avancer!

Oncosuisse. Oncosuisse est une association regroupant huit institutions dans le domaine du cancer (Ligue suisse contre le cancer, Recherche suisse contre le cancer, Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer (SAKK), Société suisse d'oncologie médicale, Société suisse d'hématologie, Groupe d'oncologie pédiatrique suisse, NICER et, à compter du 1^{er} janvier 2021, Soins en oncologie Suisse). Le Bureau d'administration et de coordination d'Oncosuisse / Oncosuisse Forum est une structure indépendante sise à la Maison de la Ligue contre le cancer à Berne.

Correspondance:

Pour toute question à Michael Röthlisberger: michael.roethlisberger@nsk-krebsstrategie.ch
Pour toute question concernant la Stratégie nationale contre le cancer: www.snc-strategiecancer.ch

Total neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: a new standard with some caveats

Alexandros Papachristofilou, University Hospital Basel

Andreas Wicki, University and University Hospital Zurich

Neoadjuvant therapy comprising synchronous radio- and chemotherapy has become the standard of care for locally advanced rectal cancer more than 15 years ago. It is supported by findings of the German Rectal Cancer study group, which tested pre- versus post-operative chemoradiotherapy and reported their results in 2004 [1]. The primary endpoint of this trial was overall survival (OS). This endpoint was not met. OS was identical (59% 10-year survival) in both arms. In contrast, with regard to the local relapse rate, preoperative chemoradiotherapy resulted in fewer relapses (7.1% after 10 years) compared to post-operative treatment (10.1%). The dose-density and absolute dose of chemotherapy in this regimen is well below the doses used in today's adjuvant therapy of colon cancer, underlining the notion that standard neoadjuvant chemoradiotherapy (35-50 Gy, 5FU or capecitabine) is aimed at local rather than distant control of the disease. According to many guidelines, adjuvant therapy is recommended after neoadjuvant treatment and total mesorectal excision (TME) of rectal cancer. However, this recommendation is based mostly on analogy to colon cancer, not on independent trials in the rectal cancer population. The notable exception is ADORE [2], a phase II trial, which hints at some efficacy of adjuvant Folfox in rectal cancer. However, other trials have cast serious doubt on the value of adjuvant chemotherapy in this setting (EORTC 22921[3]).

In this situation, it is rational to increase the neoadjuvant systemic treatment of rectal cancer in order to expose patients to adequate doses of poly-chemotherapy with the ultimate aim of achieving improvements in stronger clinical endpoints such as metastasis-free and overall survival, while maintaining optimal local control.

In fact, four trials have examined the potential role of adding oxaliplatin to a backbone of concomitant chemoradiotherapy with 5FU or capecitabine (NSABP R-04 [4]; CAO/ARO/AIO-04 [5]; ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 [6]; STAR-01 [7]). Unfortunately, three of those (NSABP R-04, ACCORD 12/0405 PRODIGE 2, STAR-01) came up entirely empty, indicating that Folfox/Capox and concomitant radiotherapy would increase toxicity without impacting significantly on efficacy. In the fourth trial (CAO/ARO/AIO-04), the protocol foresaw not only the concomitant use of

oxaliplatin during chemoradiotherapy but also 8 cycles of adjuvant FOLFOX, resulting in a pretty high cumulative dose of 5FU and oxaliplatin. In this trial, there was at least a hint of improved efficacy (3-year DFS increased from 71.2 to 75.9%, $p=0.03$) but in conjunction with three negative trials and concerns on safety and tolerability, data was not deemed convincing enough to define a new standard of care.

After those largely negative results, the focus shifted towards intensifying neoadjuvant chemotherapy while using radiotherapy or chemoradiotherapy in a sequential manner. This second wave of trials included Prodiges 23 and Rapido.

Prodige 23 has made use of six cycles of preoperative mFOLFOXIRI followed by chemoradiotherapy (50.4 Gy in 28 fractions accompanied by capecitabine), TME and adjuvant Capox/Folfox. Compared to standard chemoradiotherapy, this regimen resulted in higher pCR rates, and longer disease-free (at three years 75.7 vs 68.5%) and metastasis-free (at three years 78.8 vs 71.7%) survival.

In the Rapido protocol, patients were first treated with short-course radiotherapy (5x5 Gy) followed by 18 to 24 weeks of either Capox or Folfox chemotherapy and finally TME. Concomitant chemoradiotherapy was omitted. This approach has (similarly to Prodiges 23) yielded better metastasis-free survival (3 year distant metastases rate 20.0 vs 26.8%).

Often overlooked, in 2016 results of the «second» Polish rectal cancer trial had been published, testing a similar approach. Patients with fixed cT3 or cT4 tumors had been randomized to receive long course simultaneous chemoradiotherapy with 50.4 Gy in 28 fractions and 5FU/Oxaliplatin or short-course radiotherapy with 5 x 5 Gy followed by 3 cycles of FOLFOX. Local control was the same but patients receiving short course radiotherapy and FOLFOX demonstrated a higher overall survival and lower treatment related toxicity [8].

Since there are now multiple trials indicating a benefit of total neoadjuvant therapy (TNT) over old-fashioned preoperative chemoradiotherapy, and the endpoints in the new trials are stronger than in the old one, TNT has become a standard of care in rectal cancer.

As always, every new piece of evidence results in new questions being asked. In fact, there are quite some matters that were not settled with Prodigé 23 and Rapido.

First, TNT will not unlock its full potential unless it is coupled with organ-sparing approaches. The phase 2 trial Opra has looked into the potential of an organ-sparing strategy. It tested chemoradio- followed by chemotherapy (A) versus chemo- followed by chemoradiotherapy (B). Concerning 3-year organ preservation, arm A (59%) was superior to arm B (43%). Importantly, this trial had full-length (50 Gy with optional 4–6 Gy boost) chemoradiotherapy included per-protocol. The rate of pathological complete response is lower after short course radiotherapy compared to long course chemoradiotherapy as shown 2016 in a randomized trial from Lithuania [9]. On the other hand, paired with intensified chemotherapy (such as FOLFOX) prior to resection, TNT results in pathological complete response rates comparable to long-course chemoradiotherapy [8]. Timing of surgery after preoperative short-course radiotherapy also affects downstaging as shown in the Stockholm III trial [10]. All organ-preservation approaches so far have utilized concurrent chemoradiotherapy over 5–6 weeks. Omitting full-length chemoradiotherapy may impact negatively on long-term local control and thus on the chance of achieving durable organ-preservation if surgery is not pursued. In addition, there is some worry about possible long-term bowel toxicity with short-term radiotherapy, which is more important as an argument if organ-preservation is the aim. These are major concerns with the Rapido protocol.

Second, intensified therapy regimens such as TNT come with a price, and this is obviously a higher toxicity related to the non-surgical bits and pieces of the treatment. In particular, for elderly and/or frail patients, regimens such as Prodigé 23 sequentially combining full-strength poly-chemotherapy with concomitant chemoradiotherapy, may not be feasible. Moderate TNT protocols should be developed to address this issue.

Finally, there are no mature OS data for the TNT protocols yet, and having this endpoint beyond the already available 3-year DFS and metastasis-free survival data would be preferable in a curative setting.

Taken together, some of today's TNT protocols are not convincing because they don't fit well with the ultimate treatment goal of organ-preservation, others are not suitable because of potential toxicity issues for large groups of patients. We need to find a way to have efficient local control through adequate chemoradiotherapy (for organ preservation), adequately dosed systemic poly-chemotherapy (for minimizing the risk of distant recurrence), and all of this without using overly toxic treatment regimens. In addition, we need to explore the optimal timing and

sequence of these therapeutic schedules. Clearly, current protocols fall short of such expectations.

The new trial GRECCAR12 includes aspects from both Prodigé 23 and Opra: two-component neoadjuvant approach (concomitant neoadjuvant chemoradiotherapy, mFOLFOXIRI-based neoadjuvant chemotherapy) combined with the idea of organ-sparing. Data from this trial will help us to assess the potential of organ-preservation in rectal cancer and the toxicity associated with such an approach. Undoubtedly, there will be more questions to answer after that trial has been accomplished.

References

1. Sauer R, et al. Preoperative Versus Postoperative Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 Randomized Phase III Trial After a Median Follow-Up of 11 Years. *J Clin Oncol* 30: 1926–1933, 2012.
2. Hong YS, et al. Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiotherapy (ADORE): Long-Term Results of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 37: 3111–3123, 2019.
3. Bosset JF, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 15: 184–90, 2014.
4. Allegra CJ, et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst* 107: djv248, 2015.
5. Rödel C, et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16: 979–989, 2012.
6. Gérard JP, et al. Clinical Outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 Randomized Trial in Rectal Cancer. *J Clin Oncol* 30: 4558–4565, 2012.
7. Aschele C, et al. Primary Tumor Response to Preoperative Chemoradiation With or Without Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: Pathologic Results of the STAR-01 Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 29: 2773–2780, 2011.
8. Bujko K, et al. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 × 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 27: 834–842, 2016.
9. Larkauskas T, et al. Preoperative conventional chemoradiotherapy versus short-course radiotherapy with delayed surgery for rectal cancer: results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer*, 16: 927, 2016.
10. Pettersson D, et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *British J Surgery*, 102: 972–978, 2015.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Dr. phil. Andreas Wicki
Stv. Klinikdirektor, Klinik für Medizinische
Onkologie und Hämatologie (MOH)
Director Clinical Program
Comprehensive Cancer Center Zurich (C3Z)
Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich, andreas.wicki@usz.ch

Refining adjuvant treatment options for colon cancer

Federica Papaccio¹, Noelia Tarazona^{2,3}, Marisol Huerta², Desamparados Roda^{2,3}, Susana Roselló^{2,3} and Andrés Cervantes^{2,3}

¹ Department of Medicine, Surgery and Dentistry «Scuola Medica Salernitana», University of Salerno, Baronissi, Italy

² Department Medical Oncology, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA Biomedical Research Institute, University of Valencia, Valencia, Spain

³ Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERONC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

Colorectal cancer (CRC) incidence places it at the third and second most prevalent tumour in men and women, respectively. With more than 600 000 estimated deaths per year, it is a major health problem [1-2]. It will be destined to increase its burden with population aging in the next years. Moreover, approximately 30% to 50% of all patients treated for localised colon cancer will relapse and die of the disease [3-4]. Despite CRC has been for long time considered a disease of elderly people (in whom it is certainly prevalent), data from Western registries are showing an increasing incidence in younger people, even in the 40-44-year age group [5], and the observation of younger cases in our daily practice is increasing. These facts represent a strong commitment for the oncology community to improve outcomes in order to

optimize benefits to increase the percentage of patients who can achieve cure and to spare treatment related side effects. One of the key points, besides screening for colon cancer and optimal surgery, is the indication for post-operative adjuvant treatment. The aim of this review is to underline the importance of current standards and new perspectives in adjuvant treatment for colon cancer (Fig. 1).

Identifying the optimal treatment

The first robust data about the use of adjuvant treatment for CRC patients come from the historical study of Charles Moertel with 5-fluorouracil (5FU) plus levamisole given postoperatively for 12 months [6], which for the first time showed an impressive absolute benefit in overall survival

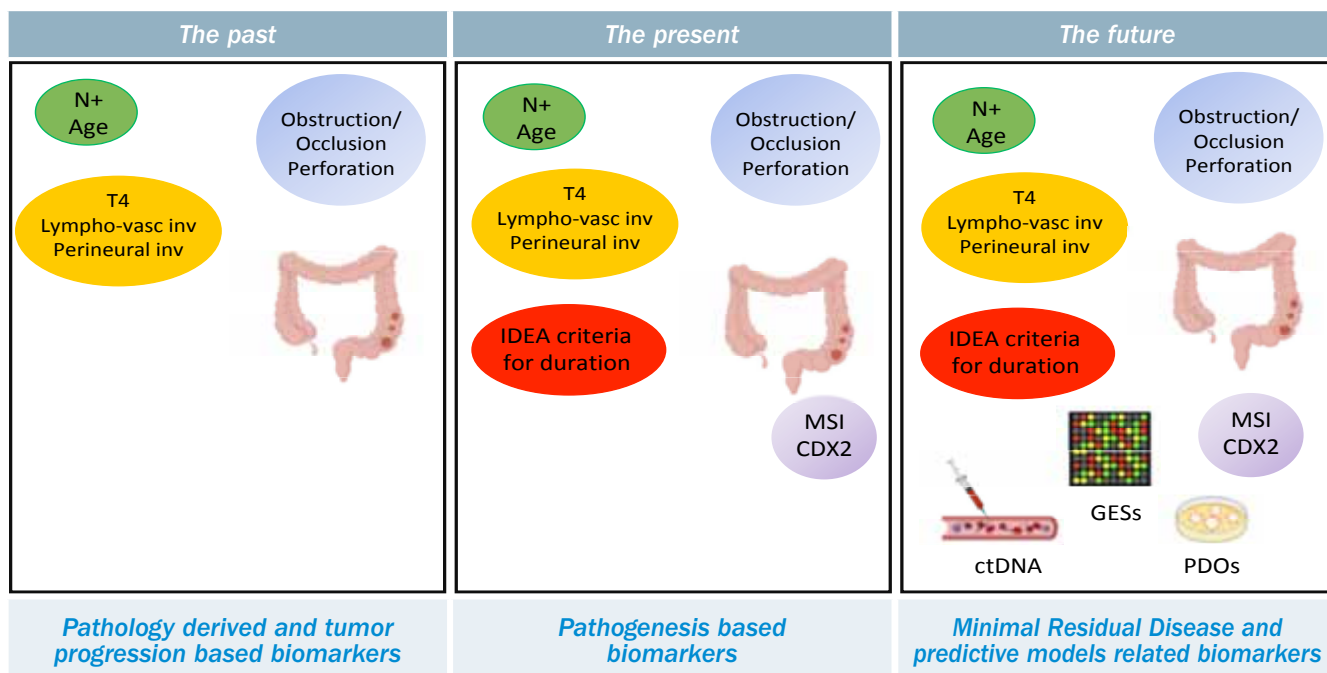


Fig. 1. Evolution of biomarkers and patient's stratification criteria for adjuvant treatment in colon cancer. Inv: invasion; MSI: microsatellite instability; ctDNA: circulating tumour DNA; PDOs: patient-derived organoids; GESS: gene expression signatures.

(OS) of 16% at 3.5 years compared with observation. Moreover, the advantage of a combination of fluoropyrimidine and oxaliplatin for stage III patients over monotherapy with fluoropyrimidines was also demonstrated in three pivotal trials: MOSAIC [7], NSABP C-07 [8] and XELOXA [9]. They employed slightly different chemotherapy schedules and both MOSAIC and NSABP C-07 studies included stage II and III colon cancer, while XELOXA only included stage III colon cancer. All of them demonstrated a 20% reduction of recurrence risk. Importantly, a survival benefit was seen only in stage III patients, which led to the actual indication of adjuvant chemotherapy with FOLFOX or CAPOX for stage III patients. There is no indication for irinotecan, cetuximab and bevacizumab since all randomized controlled trials investigating these agents in the adjuvant setting failed to show any benefit [10-14].

All the previous trials employed chemotherapy for 6 months, but in the recent years the problem of duration, in particular with respect to oxaliplatin and its well-known neurological toxicity, has been brought on the scene with the presentation of the IDEA collaboration results [15]. This is a pooled analysis of 12.834 individual patient-data coming from six randomized trials investigating the non-inferiority of 3 versus 6 months of oxaliplatin-based adjuvant treatment. A 12% decrease as upper limit of non-inferiority was considered acceptable. The choice between FOLFOX or CAPOX was at physician's choice. Overall, the 3-year disease-free survival (DFS) rates were similar (overall: 74.6% and 75.5% for 3 months and 6 months, respectively) but the non-inferiority could not be demonstrated in the general population (HR 1.07; 95% confidence interval (CI) 1.00-1.15). As expected, long-term neurological side effects grade 2 or worse due to oxaliplatin were significantly lower in the 3-months compared with the 6-months arm (11% vs 34%). However, non-inferiority could be proven for patients treated with 3 months CAPOX (HR 0.95; 95% CI 0.85-1.06) and not for FOLFOX, particularly in those defined as low risk, essentially T1-3 and N1. Therefore, ESMO guidelines endorsed 3 months CAPOX or 6 months FOLFOX as recommended treatment for low-risk patients. However, in patients with high-risk staged tumours as T4 or N2, 6 months duration is recommended [16]. A transparent discussion with patients may help in sharing the final decision.

Lightening the grey zones

One of the most important grey zones for decision making concerns stage II patients. Tumours presenting as pT4 or less than 12 lymph nodes analyzed or with other clinical or pathological features are considered at high risk of relapse, and in these cases, adjuvant chemotherapy with fluoropyrimidines is an option [16]. An important prognostic and predictive factor to consider is the immunohistochemical expression of CDX2. In an interesting paper by Dalerba [17], it was shown that only 4% of stage II patients dis-

played a loss of expression of CDX2 protein. These patients were at high risk of recurrence and did benefit from adjuvant chemotherapy. CDX2 lack of expression was found to be a negative prognostic factor for DFS in another independent cohort of localized colon cancer patients [18]. A well-recognized favourable prognostic factor for stage II patients is microsatellite instability (MSI), a loss of the capacity of DNA mismatch repair machinery, on a genetic or sporadic basis, which is associated with a very low risk of recurrence in stage II patients and in whom adjuvant chemotherapy should not be administered [19].

Another important grey zone is represented by elderly patients, taking into consideration on one side that CRC is highly prevalent in elderly people and numbers are fated to increase, and on the other side that patients >75 years old are often excluded from randomized clinical trials (RCTs). So, the vast majority of data are indirectly inferred from RCTs in younger patients. Data are quite concordant in indicating a lower benefit from oxaliplatin for patients with 70 years or older [20]. Therefore, adjuvant chemotherapy with fluoropyrimidines should be considered for stage III and high-risk stage II elderly patients, and the addition of oxaliplatin could be considered an option in selected very fit patients.

The advent of liquid biopsy and precision medicine era

According to the definition of ESMO glossary for precision medicine [21], liquid biopsy consists of «fluid biological samples (i.e., blood, cerebrospinal fluid, urine, saliva) that contain markers (i.e. circulating cells, cell-free circulating DNA, RNA, miRNA, proteins) that can provide information about the molecular characteristics of the tumour of the patient». Due to the fact that tumours shed DNA into the bloodstream and thanks to the development of increasingly sensitive technologies, it has become possible to isolate even minimal quantities of circulating tumour DNA (ctDNA), opening the field to detection of minimal residual disease (MRD) through liquid biopsy. A seminal work by Tie et al. [22] demonstrated that in stage II CRC patients resected with curative intent, ctDNA could be detected in approximately 8% of patients and 80% of them experienced a relapse. On the contrary, only 10% of patients with negative ctDNA after surgery had relapses. This was the first time that ctDNA detection could identify patients at very high risk of recurrence. In another cohort of both stage II and III CRC patients [23] the presence of positive ctDNA after surgery and during follow-up marked significantly worse DFS and no other variable than ctDNA was able to predict DFS. Interestingly, positive ctDNA after adjuvant chemotherapy correlated with early relapse. These evidences strongly indicate the necessity to further validate the implementation of liquid biopsy as a predictive tool in RCTs. Indeed, this approach is currently under way in multiple RCTs.

Another field which has been explored in the search for biomarker of relapse, is represented by transcriptomic and, in particular, gene signatures, such as the Oncotype DX [24], which demonstrated prognostic ability for risk of recurrence but not predictive on benefit of chemotherapy, which probably is the truly relevant issue. The seminal work by Galon et al. [25] introduced the crosstalk of immune system within the tumour microenvironment as an important player. In particular, they assessed the Immunoscore assay in more than 2500 patients with localised colon cancer across 13 countries, determining the CD3 and CD8 densities by digital pathology. Interestingly, in all sets in which patients were assigned, those with a high Immunoscore where those with the lowest risk of recurrence, best OS and DFS. These results were independent of other patient and tumour characteristics, including MSI. Given the amplitude of sample and the robustness of findings, its implementation could be endorsed as a new component of risk stratification in colon cancer patients. The real limitation is clearly the technical reproducibility in the real-world practice.

Finally, the last and extremely promising tool who could help in the next future to refine options for adjuvant setting is represented by patient-derived organoids (PDOs). These are 3D primary long-term cultures directly derived from patients, which with high accuracy reflect original patient's tumour characteristics, including the prediction of drug response [26-27]. Given the notion that among ctDNA positive patients only a limited percentage of them goes through ctDNA clearing with standard adjuvant chemotherapy [23] (i.e. there is a fraction of them who effectively are «cured» with chemotherapy while the others do not), it is arguable that PDOs represent the ideal model to understand what drives response or resistance to the drugs used in the adjuvant setting and to explore new drugs or new combinations to optimize cancer treatment in a precision medicine approach.

References

1. Arnold M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 66: 683-69, 2017.
2. Allemani C, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 385: 977-1010, 2015.
3. Sargent D, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 27: 872-877, 2009.
4. Seo SI, et al. Comparison of recurrence patterns between 5 years and >5 years after curative operations in colorectal cancer patients. *J Surg Oncol* 108: 9-13, 2013.
5. Davis DM, et al. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *J Am Coll Surg* 213: 352-361, 2011.
6. Moertel C, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 322: 352-358, 1990.
7. André T, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 27: 3109-3116, 2009.
8. Kuebler JP, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 25: 2198-2204, 2007.
9. Haller DG, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 29: 1465-1471, 2011.
10. Van Cutsem E, et al. Randomized phase III trial comparing bi-weekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 27: 3117-3125, 2009.
11. Alberts SR, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 307: 1383-1393, 2012.
12. Taieb J, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15: 862-873, 2014.
13. Allegra CJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* 29: 11-16, 2011.
14. de Gramont A, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 13: 1225-1233, 2012.
15. Grothey A, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 378: 1177-1188, 2018.
16. Argiles G, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 31: 1291-1305, 2020.
17. Dalerba P, et al. CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 374: 211-222, 2016.
18. Tarazona N, et al. Detection of postoperative plasma circulating tumour DNA and lack of CDX2 expression as markers of recurrence in patients with localised colon cancer. *ESMO Open* 5: e000847, 2020.
19. Tejpar S, et al. Microsatellite instability, prognosis and drug sensitivity of stage II and III colorectal cancer: more complexity to the puzzle. *J Natl Cancer Inst* 103: 841-844, 2011.
20. Haller DG, et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 26: 715-724, 2015.
21. Yates LR, et al. The European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Glossary. *Ann Oncol* 29: 30-35, 2018.
22. Tie J, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* 8: 346ra92, 2016.
23. Tarazona N, et al. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Ann Oncol* 30: 1804-1812, 2019.
24. Gray RG, et al. Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 29: 4611-4619, 2011.
25. Pagés F, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *The Lancet* 391: 2128-2139, 2018.
26. Van de Wetering M, et al. Prospective derivation of a living organoid biobank of colorectal cancer patients. *Cell* 161: 933-945, 2015.
27. Vlachogiannis G, et al. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. *Science* 359: 920-926, 2018.

Correspondence:

Prof. Andrés Cervantes, MD
 Professor of Medicine and Head
 Dept. Medical Oncology, Hospital Clinic Universitario
 Biomedical Research Institute INCLIVA
 University of Valencia, ES-46010 Valencia, Spain
 andres.cervantes@uv.es

Treatment algorithms for microsatellite instable (MSI) and/or BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (CRC)

Daniel Helbling, Onkzentrum Zürich

Introduction

Colon cancer is the third largest cause of cancer death, and the third most frequently diagnosed tumor, involving 11% of all new cases of cancer worldwide [1]. Although global mortality is decreasing, the subgroup of younger patients (<50 years old) has experienced a growing incidence and mortality rate. Median overall survival (OS) in patients with previously untreated and unresectable advanced colorectal cancer now ranges from 25 to 30 months, when combining molecular targeted therapies and chemotherapy [2]. Molecular targeted therapies have evolved over the last years and current predictive biomarkers now include RAS and BRAF mutations, microsatellite instability (MSI) and mismatch repair deficiency (dMMR), HER2 amplifications and NTRK fusions [3] (Fig. 1).

Since relevant new trial data have emerged in 2020 for patients with metastatic CRC who harbor either a BRAF mutation or a classified as microsatellite instable (MSI) or both, this review focuses exclusively on this relatively rare patient group.

BRAF-mutant metastatic colorectal cancer

BRAF V600E activating mutations, which are usually mutually exclusive with KRAS mutations, are found in 8-10% of metastatic colorectal cancer (mCRC) patients and are associated with a poor prognosis in stage II, III and especially stage IV [4] (Fig.1). The mutation induces RAS-independent constitutional activation of the MAPK pathway leading to cell proliferation and survival. Although some BRAF mutations occur beyond the V600 hotspot, representing 22% of all BRAF mutations in CRC, they do not have the same biological, clinical, and therapeutic consequences as the V600E mutation [5]. BRAF non-V600E mutated tumors are more likely to be left-sided, with a lower grade of differentiation, and associated with better prognosis and resistance to BRAF inhibitors, although some might be sensitive to anti-EGFR therapy [6].

BRAFV600E CRC patients are more likely to be older, female, with right-sided tumors harboring mucinous component, associated with peritoneal and distant lymph node metastases but less pulmonary metastases [7]. Up to 50% of BRAFV600E CRC exhibit the MSI phenotype,

which is predictive for the efficacy of immune checkpoint inhibitors independent of the BRAF mutational status (see below) [8, 9].

In the TRIBE study, first-line FOLFOXIRI (fluorouracil, folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan) plus bevacizumab was associated with a non-significant improvement of overall survival for BRAFV600E mutants, compared to FOLFIRI (fluorouracil, folinic acid and irinotecan) plus bevacizumab (n=28) [10]. But no survival benefit was reported for BRAFV600E patients in the subsequent TRIBE2 phase III trial, which tested FOLF-FOXIRI plus bevacizumab and reintroduction, upfront after progression, versus mFOLFOX6 plus bevacizumab, followed by FOLFIRI plus bevacizumab (33 patients

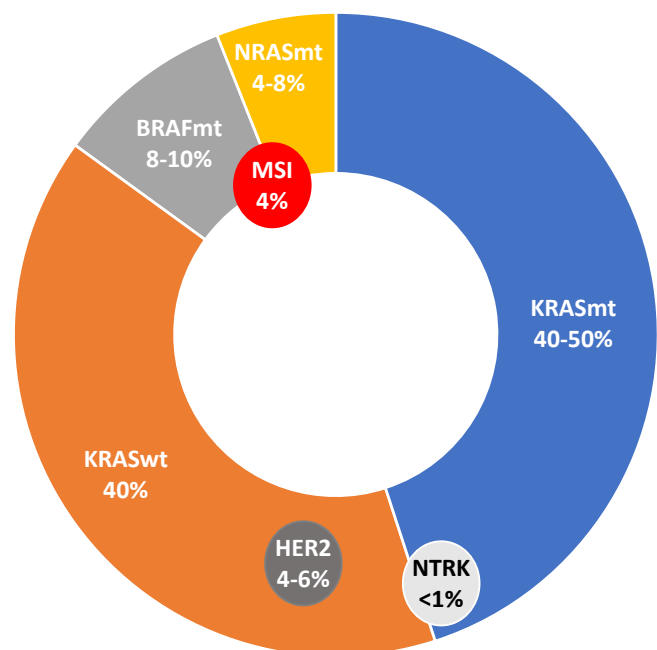


Fig. 1. Molecular targets in CRC. BRAFmt tumors are strongly associated with RASwt and MSI tumors. HER2 tumors are strongly associated with RAS/BRAFwt tumors. ALK/ROS/NTRK1 1,2,3 fusions are strongly associated with RASwt tumors.

in each arm) [11]. Therefore, the question remains open whether a doublet plus bevacizumab (e.g. FOLFOX-bevacizumab) or a triplet-bevacizumab (e.g. FOLFIRI-bevacizumab) should be offered to patients as front-line therapy. Since a recent individual patient data meta-analysis could not show benefit of the triplet-bevacizumab combination, FOLFOX-bevacizumab is the most widely accepted first-line therapy option for this patient group [12] (Fig. 2).

In the second line setting the phase III BEACON study, which evaluated the BRAF inhibitor encorafenib and cetuximab ± binimetinib versus chemotherapy (investigator's choice regimen of cetuximab plus irinotecan or FOLFIRI) set a new standard with a median overall survival (OS) of 9.3 months in the triplet and the doublet experimental arms, compared to 5.9 months in the control arm (HR = 0.60, 95% confidence interval 0.47–0.75 and HR = 0.61, 95% confidence interval 0.48–0.77, respectively) [13]. Toxicity was manageable and comparable between the three arms, with gastrointestinal and skin-related events occurring in the experimental groups. Although the study was not designed to compare the two experimental arms the encorafenib plus cetuximab combination is considered the new FDA-approved standard of care since the addition of the MEK inhibitor seems not to impact OS but increases toxicity (Fig. 2) [13]. The so-called BREAKWATER study is now investigating the role of cetuximab/encorafenib with or without chemotherapy as first-line treatment in patients with BRAF V600E-mutant tumors (NCT04607421).

Only very few patients will be eligible for third line therapy due to the aggressiveness of the disease. Possible third line treatment options are shown in Figure 2.

MSI/dMMR metastatic colorectal cancer

MSI is caused by the deficiency of the DNA mismatch repair (dMMR) system, resulting from a germline mutation in MMR genes (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) predisposing to Lynch syndrome or from an epigenetic inactivation of MLH1 as seen in sporadic cancers. Sporadic cases are frequently associated with the BRAFV600E mutation. MSI/dMMR is observed in approximately 10–15% of localized CRC and 4–5% of mCRC (Fig. 1) [9, 14]. MSI/dMMR CRCs mainly arise from the proximal colon and display specific features such as poor differentiation, abundant tumor-infiltrating lymphocytes and particular patterns of metastatic spread with frequent distant lymph node metastases and peritoneal involvement. In stage II and III MSI/dMMR is associated with favorable prognosis [15] but data is controversial in stage IV [3]. MSI/dMMR has emerged as a major predictive biomarker for the efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs), especially for mCRC patients. While pMMR/MSS CRCs are mainly resistant to ICIs (i.e., cold tumors), MSI/dMMR tumors

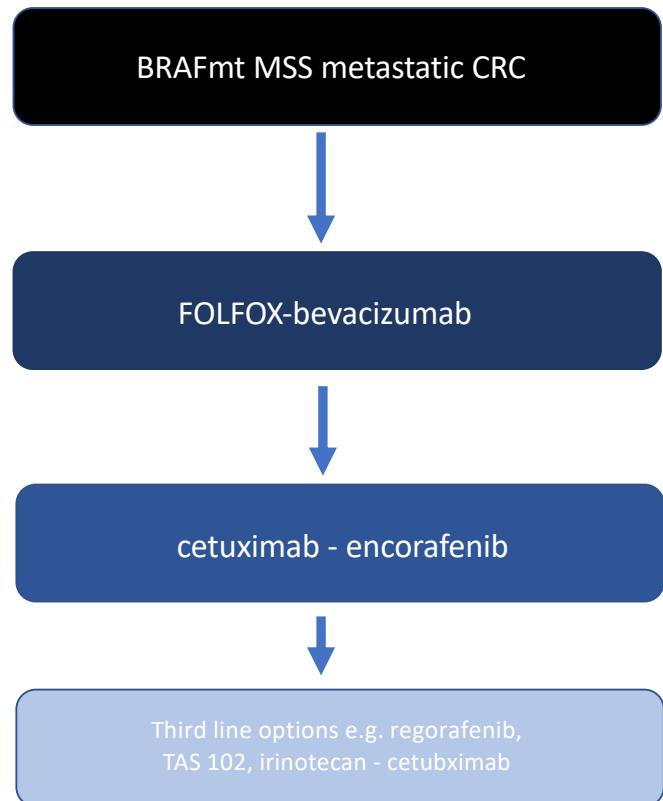


Fig. 2. Simplified treatment algorithm for BRAFmt MSS metastatic CRC.

were associated with high sensitivity to immunotherapy (i.e., hot tumors).

The phase III KEYNOTE-177 trial recently showed pembrolizumab monotherapy to be superior to standard of care first-line chemotherapy (investigator's choice of FOLFOX or FOLFIRI, with or without bevacizumab or cetuximab) in terms of PFS for MSI/dMMR mCRC patients [16]. Medians of PFS were 16.5 months versus 8.2 months (HR = 0.60, 95%CI 0.45–0.80). The estimated restricted mean survival after 24 months of follow-up was 13.7 months (range, 12.0 to 15.4) as compared with 10.8 months (range, 9.4 to 12.2) but data on survival are still evolving at the time of publication. Based on this trial pembrolizumab became the standard of care for patients with newly diagnosed MSI/dMMR mCRC. An alternative regimen for this patient group in the front-line setting is the combination of nivolumab plus ipilimumab as investigated in a third cohort of the non-randomized CheckMate-142 trial [17]. The overall response rate (ORR) in the 45 patients was 77% (compared to 44% in the KEYNOTE-177 trial) which suggest that this combination might be more suitable if a deep tumor response is needed due to high tumor load (Fig. 3).

Despite the high clinical activity of ICIs in this population, some patients do not benefit from these treatments and there is currently no clear explanation for these cases of primary resistance. It is noteworthy that misdiagnosis of MSI/dMMR status is responsible for a significant number of cases with primary resistance to ICIs [18].

Patients with MSI/dMMR tumors who progress after or do not respond to ICIs are treated based on the mutational RAS/BRAF status with doublet or triplet chemotherapy plus biological.

BRAF mutations (BRAFmt) in MSI/dMMR metastatic CRC

BRAF mutations are observed in 40–60% of the sporadic CRC harboring MSI/dMMR but they are never seen in patients with Lynch syndrome [19]. In patients with stage IV CRC BRAF-mutant tumors are more likely to be MSI than wild-type tumors (12.6% versus 3%) [20]. Normally, prognosis of patients with BRAFmt tumors is much worse but this is not the case if the tumors are also MSI/dMMR [21]. Importantly, BRAFmt MSI/dMMR tumors show similar responses to ICIs compared to MSI/dMMR tumors. A study evaluating the role of nivolumab monotherapy in 74 MSI-high patients reported a response rate of 25% in the 12 patients with BRAF-mutant tumors, 27% in the 26 patients with KRAS-mutant tumors, and 41% in the 29 patients with both BRAF- and KRAS-wild-type tumors [17] and there was no statistically significant difference in disease control rate (75, 62, and 78%, respectively). A combination of nivolumab + ipilimumab gave similar results without any influence of BRAF mutations on efficacy parameters in MSI-high patients: a 55% objective response rate and 79% disease control rate in 29 patients with BRAF-mutant tumors, and a 55% objective response rate and 80% disease control rate in the total population of 119 patients [8]. It can therefore be concluded that in the population of MSI-high patients, BRAF mutation status does not have any predictive value in determining the efficacy of ICIs. All these patients share the same standard of care incorporating immunotherapy into their treatment.

Summary

Substantial advances were made in the individualization of therapeutic strategies for patients with metastatic CRC over the last years. Patients with BRAFV600E metastatic CRC can now be offered two effective treatment lines which have demonstrated prolonged survival despite the bad prognosis of this patient group. MSI/dMMR metastatic CRC patients should now be offered ICIs as a first line therapy option. Some tumors of patients with BRAFV600E metastatic CRC are MSI/dMMR. In these tumors the BRAFmt seems not to influence the response to ICIs which are therefore a valuable treatment option for these patients.

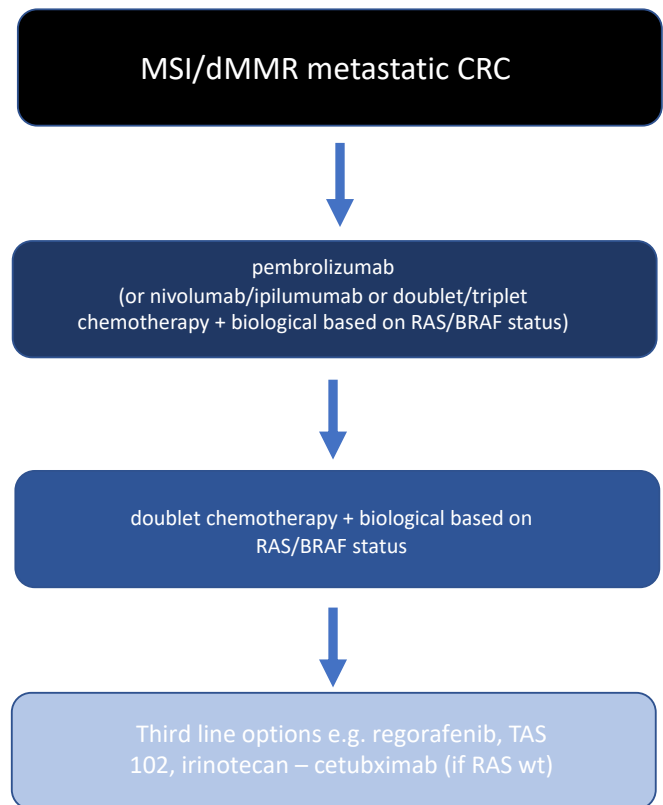


Fig. 3. Simplified treatment algorithm for MSI/dMMR metastatic CRC.

References

1. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol* 14: 89-103, 2019.
2. Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F, et al. Therapeutic strategy in unresectable metastatic colorectal cancer: an updated review. *Ther Adv Med Oncol* 7: 153-169, 2015.
3. Cohen R, Pudlacz T, Delattre JF, Colle R, Andre T. Molecular Targets for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* 12, 2020.
4. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 361: 2449-2460, 2009.
5. Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, et al. (Non-V600) BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 35: 2624-2630, 2017.
6. Yaeger R, Kotani D, Mondaca S, et al. Response to Anti-EGFR Therapy in Patients with BRAF non-V600-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 25: 7089-7097, 2019.
7. Tran B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 117: 4623-4632, 2011.
8. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 36: 773-779, 2018.

9. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 20: 5322-5330, 2014.
10. Loupakis F, Cremolini C, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as initial treatment for metastatic colorectal cancer (TRIBE study): Updated survival results and final molecular subgroups analyses. *J Clin Oncol* 33(15_suppl): 3510, 2015.
11. Cremolini C, Marmorino F, Loupakis F, et al. TRIBE-2: a phase III, randomized, open-label, strategy trial in unresectable metastatic colorectal cancer patients by the GONO group. *BMC Cancer* 17: 408, 2017.
12. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*.2020;Jco2001225.
13. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol* 39: 273-284, 2021.
14. André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 33: 4176-4187, 2015.
15. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 28: 3219-3226, 2010.
16. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 383: 2207-2218, 2020.
17. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 18: 1182-1191, 2017.
18. Loupakis F, Depetris I, Biason P, et al. Prediction of Benefit from Checkpoint Inhibitors in Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer: Role of Tumor Infiltrating Lymphocytes. *Oncologist* 25: 481-487, 2020.
19. Deng G, Bell I, Crawley S, et al. BRAF mutation is frequently present in sporadic colorectal cancer with methylated hMLH1, but not in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 10: 191-195, 2004.
20. Seligmann JF, Fisher D, Smith CG, et al. Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: analysis from 2530 patients in randomised clinical trials. *Ann Oncol* 28: 562-568, 2017.
21. Seppälä TT, Böhm JP, Friman M, et al. Combination of microsatellite instability and BRAF mutation status for subtyping colorectal cancer. *Br J Cancer* 112: 1966-1975, 2015.

Correspondence:

Dr. med. Daniel Helbling
Onkozentrum Zürich
Seestrasse 259, CH-8029 Zürich
daniel.helbling@ozh.ch

Current options for third-line and beyond in metastatic colorectal cancer

Alexander Siebenhüner, Klinik für Onkologie, Spitäler Schaffhausen, Schaffhausen

Keywords: refractory colorectal carcinoma, regorafenib, TAS-102, EGFR-rechallenge, biomarker, clinical trials.

Colorectal cancer (CRC) has become a leading health problem worldwide. CRC is the third most common cancer in men (746,000 new cases every year) and the second in women (614,000 new cases every year) and represents the second leading cause of death by cancer worldwide [1]. Analyses from 2020 showed in Switzerland 4569 cases (7.6%) among both sexes and all ages, whereas 2477 (7.7%) cases were detected in male and 2092 (7.4%) cases were notified in female patients [2]. Although advantages of knowledge of this disease as well the evolving landscape of therapeutics have been made, the prognosis for metastatic CRC (mCRC) remains poor. Herein survival rates at 5 years are not higher than 15% with a median survival between 24 to 36 months as supposed [3-5]. Standard first- and second-line treatments are based on combinations of fluoropyrimidines (5FU) plus oxaliplatin or irinotecan, associated to an antiangiogenic monoclonal antibody (mAB) or anti-epidermal growth factor receptor (aEGFR). The choice hereby is based on the RAS mutational status. RAS mutant (RAS_{mt}) patients will receive antiangiogenetic mAB combinations whereas RAS wildtype (RAS_{wt}) patients will be treated preferably by aEGFR combination to the chemotherapeutic backbone. Of note the right treatment sequence in the first and second line as well refractory setting is still unknown and of utmost interest [6, 7]. The choice for second line regimen is directly influenced by the choice of the antibody and chemotherapy backbone choice given in first line. Within second line, antiangiogenic agents (e.g. bevacizumab, ramucirumab and aflibercept) are indicated for most patients, whereas aEGFR inhibitors (e.g. cetuximab, panitumumab) do not improve survival in this setting. For third line setting and with the recent advantages of biomarker analysis, molecular profiling and retesting in mCRC is important nowadays. In addition, consideration to include mCRC patients into clinical trials in this setting is recommended - as new treatment strategies and collecting higher knowledge in this refractory setting are of utmost interest [8]. According to ESMO and similarly NCCN guidelines aEGFR mAB should be considered in RAS_{wt} and BRAF_{wt}

patients in the third line setting if aEGFR treatment was not previously given in second line [9, 10]. Herein, the rechallenge strategy of aEGFR mAB treatment is possible, which means that either cetuximab or panitumumab combined with the chemotherapeutic backbone was installed in the first line followed by a switch to aVGF_R antibodies in the second line. And after progression to the second line another installation of aEGFR in the third line has become a valid concept nowadays. Herein discussion of de novo EGFR_{wt} clone in the third line setting or representing the former driving EGFR_{wt} clone from the first line setting is not finally solved and current molecular programs focusses on this scientific topic [11-14]. Alternative treatment options in the third line are either regorafenib or the antimetabolite trifluridine/tipiracil (TAS-102) recommended in patients previously treated with fluoropyrimidines, oxaliplatin, irinotecan and bevacizumab, as well as in RAS wild-type patients previously treated with EGFR antibodies [9, 10]. For a critical aspect, the survival benefit obtained by both regorafenib or TAS-102 is quite modest. In detail within the CORRECT trial, the overall survival benefit for regorafenib versus placebo was only 1.4 months (median 6.4 versus 5.0 months; hazard ratio [HR] 0.77; p = 0.0052), whereas patients also received clinically relevant toxicities at the former recommended dosages of 160 mg [15]. And within the RECOURSE trial patients under TAS-102 had a survival benefit of 1.8 months compared to placebo (median 7.1 versus 5.3 months; HR 0.68; p < 0.001) and limited symptomatic toxicity [16]. Regarding the choice of regorafenib versus trifluridine/tipiracil, the drugs can be used in either order and based on the preference of patients and physicians [9, 10]. Selection of these drugs are based on differences in the mechanism of action and, more importantly, the safety profile of available third line/ further-line mCRC therapies. Importantly, the selection of drugs and treatment modalities in third line/ later line may be driven on an individual aspect when quality of life gains importance as a treatment aim. Side effect management and toxicities in this setting plays a key role as stabilization of quality of life (QoL) plays a central role in selecting systemic treatment either by their antibodies, chemotherapeutic single or combinations as well multikinase inhibitors [17-20]. Herein,

EGFR inhibitors may present toxicities including rash and diarrhea in tissues expressing EGFR [21], and multikinase inhibitors most likely cause hand-foot skin reactions, rash, fatigue, diarrhea and hypertension [22] and antimetabolites as TAS-102 or 5-FU are associated with bone marrow suppression and gastrointestinal toxicities [23].

Another treatment modality in mCRC patients with liver metastasis may be a selective arterial radiotherapy (SIRT). This technique may be considered to enable a systemic treatment free interval and even prolong the quality of life in these patients. But for this modality no prolongation of OS has been shown by the trials especially in the setting of metastasis outside the liver [24, 25]. Again, this might be reserved for individual patient discussion and should be decided among a multidisciplinary team [26].

Early analysis of a broad molecular profile panel from the beginning may help to drive treatment decisions in the third and further line setting. Beside RAS (KRAS, NRAS) and RAF (BRAF) testing from the beginning and before installing a systemic treatment in mCRC, analysis of mismatch repair (MMR) and tumor mutational burden (TMB) as well within the second line testing for Her2/ neu- overexpression and rare mutations and alterations as ROS, ALK and NTRK with a high clinical benefit are recommended nowadays [27, 28]. This pathway testing may enable mCRC patients more to a precision oncology strategy. Whether these targeted strategies should be used in third line/further line or much earlier is not clear at this time. Again, clinical trials are needed to categorize the ranking of the precision oncology model compared to the classical antibody driven strategies in combination with classical chemotherapy.

Immunotherapy is increasingly used to treat tumors with deficient DNA mismatch repair (MMR) [29], which occurs in patients with Lynch syndrome or as a result of somatic tumor mutations. Compared with MMR-proficient (MMR-p) tumors, those with MMR-deficiency (MMR-d) show high microsatellite instability (MSI-high) and carry many more mutations. Thus, these tumors with MMR-d/MSI-h and nowadays with a TMB high profile are a target for immunotherapy [29, 30]. For programmed cell death protein-1 (PD-1) inhibitors pembrolizumab the phase-3 trial Keynote-177 showed high efficacy and a survival advantage in the MSI-h population from first line usage [31]. In pretreated patients, data for immunotherapy, phase 2 trials of PD-1 inhibitors pembrolizumab and nivolumab and the combination of nivolumab plus ipilimumab (CTLA-4 inhibitor) have demonstrated promising response rates and also favorable early survival signals [32, 33]. Although confirmation in phase 3 studies is awaited, the NCCN guidelines already recommends pembrolizumab or nivolumab as treatment options in second line and beyond for patients with MMR-d/MSI-h status [10]. Other possible molecular targets by molecular

profiling have resulted in identification of recent targets and combination therapies. Among these, HER2/neu amplification has emerged as a promising therapeutic target as around 6% of mCRC patients harbor this molecular abnormality [34]. Trastuzumab (anti-Her2 antibody) and lapatinib (dual EGFR/HER2-inhibitor) combination has been used in the HERACLES trial [35], which used a CRC-specific scoring system for HER-2 overexpressed mCRC [36]. Complete responses among 33 patients were observed in two patients (6%) and partial responses in eight patients (24%), giving an overall response rate of 30%. In addition, the efficacy of a HER2-directed therapy has been confirmed in the MyPathway phase 2a multiple basket study, where the CRC cohort was expanded to enroll 34 patients with HER2 amplified/overexpressed mCRC who have been heavily pretreated and exhausted standard treatments [37, 38]. Patients received a combination of trastuzumab and pertuzumab, achieving an overall response rate of 38%, stable disease for <4 months in 11% of patients.

Ongoing studies like the HERACLES-B trial are evaluating the potential of combining the HER2/HER3 dimerisation inhibitor pertuzumab with trastuzumab or trastuzumab emtansine (DM1) in this patient population and gives a potential treatment after initial treatment by HER-2 target [39]. Finally, rare targets that can tackle specific inhibitors in mCRC include gene fusions of neurotrophic tyrosine kinase receptor type 1 (NTRK-1) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) [40, 41] as well mutations/gene fusions leading to dysregulation of Wnt signaling susceptible to porcupine inhibitors [42]. In summary, early testing for a broad panel of CRC mutations and gene fusions may help to guide treatment decisions in mCRC patients from the very beginning and opens a treatment sequence with a precision oncology focus for each patient in the near future. Once again, this current advantages and improvements should be discussed among a multidisciplinary as well supported by molecular oncology-based tumor board [43].

Conflict of interest: the author has no conflict of interest within this article.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68: 394-42 2018.
2. Globocan Cancer Statistics Switzerland. 2020.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 69: 7-34, 2019.
4. Loupakis F, Yang D, Yau L, et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 107: dju427, 2015.
5. Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KKK-0306) study. *Eur J Cancer* 79: 50-60, 2017.

6. Lee MKC, Loree JM. Current and emerging biomarkers in metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 26(Suppl 1): S7-S15, 2019.
7. Modest DP, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 109: 70-83, 2019.
8. Benson AB, 3rd, Venook AP, Cederquist L, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 15: 370-398, 2017.
9. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 27: 1386-1422, 2016.
10. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 16: 359-369, 2018.
11. Rossini D, Cremolini C, Conca E, et al. Liquid biopsy to predict benefit from rechallenge with cetuximab (cet) + irinotecan (iri) in RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer patients (pts) with acquired resistance to first-line cet+iri: Final results and translational analyses of the CRICKET study by GONO. *J Clin Oncol* 36(15_suppl): 12007, 2018.
12. Santini D, Vincenzi B, Addeo R, et al. Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance? *Ann Oncol* 28: 2906, 2017.
13. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med* 21: 795-801, 2015.
14. Tonini G, Imperatori M, Vincenzi B, et al. Rechallenge therapy and treatment holiday: different strategies in management of metastatic colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 32: 92, 2013.
15. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381: 303-312, 2013.
16. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 372: 1909-1919, 2015.
17. Loupakis F, Antonuzzo L, Bachet JB, et al. Practical considerations in the use of regorafenib in metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol* 12:1758835920956862, 2020.
18. Ducreux M, Petersen LN, Ohler L, et al. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study. *Eur J Cancer* 123: 146-154, 2019.
19. Argiles G, Arnold D, Prager G, et al. Maximising clinical benefit with adequate patient management beyond the second line in mCRC. *ESMO Open* 4: e000495, 2019.
20. Unseld M, Fischoder S, Jachs M, et al. Different Toxicity Profiles Predict Third Line Treatment Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *J Clin Med* 9: 1772, 2020.
21. Rogers JE. Patient considerations in metastatic colorectal cancer - role of panitumumab. *Onco Targets Ther* 10: 2033-2044, 2017.
22. Krishnamoorthy SK, Relias V, Sebastian S, et al. Management of regorafenib-related toxicities: a review. *Therap Adv Gastroenterol* 8: 285-297, 2015.
23. Uboha N, Hochster HS. TAS-102: a novel antimetabolite for the 21st century. *Future Oncol* 12: 153-163, 2016.
24. Garlipp B, Gibbs P, Van Hazel GA, et al. Secondary technical resectability of colorectal cancer liver metastases after chemotherapy with or without selective internal radiotherapy in the randomized SIFLOX trial. *Br J Surg* 106: 1837-1846, 2019.
25. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 18: 1159-1171, 2017.
26. Stewart CL, Warner S, Ito K, et al. Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Curr Probl Surg* 55: 330-379, 2018.
27. Turano M, Delrio P, Rega D, et al. Promising Colorectal Cancer Biomarkers for Precision Prevention and Therapy. *Cancers (Basel)* 11: 1932, 2019.
28. Kim SY, Kim TW. Current challenges in the implementation of precision oncology for the management of metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* 5, 2020.
29. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 25: 3753-3758, 2019.
30. Goodman AM, Sokol ES, Frampton GM, et al. Microsatellite-Stable Tumors with High Mutational Burden Benefit from Immunotherapy. *Cancer Immunol Res* 7: 1570-1573, 2019.
31. Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 383: 2207-2218, 2020.
32. Le Tourneau C, Delord JP, Goncalves A, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 16: 1324-1334, 2015.
33. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 18: 1182-1191, 2017.
34. Sartore-Bianchi A, Marsoni S, Siena S. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 as a Molecular Biomarker for Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA Oncol* 4: 19-20, 2018.
35. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17: 738-746, 2016.
36. Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, et al. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. *Mod Pathol* 28: 1481-1491, 2015.
37. Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, et al. Targeted Therapy for Advanced Solid Tumors on the Basis of Molecular Profiles: Results From MyPathway, an Open-Label, Phase IIa Multiple Basket Study. *J Clin Oncol* 36: 536-542, 2018.
38. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 20: 518-530, 2019.
39. Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Martino C, et al. Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial. *ESMO Open* 5, 2020.
40. Amatu A, Somaschini A, Cerea G, et al. Novel CAD-ALK gene rearrangement is drugable by entrectinib in colorectal cancer. *Br J Cancer* 113: 1730-1734, 2015.
41. Sartore-Bianchi A, Ardini E, Bosotti R, et al. Sensitivity to Entrectinib Associated With a Novel LMNA-NTRK1 Gene Fusion in Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 108: djv306, 2016.
42. Madan B, Ke Z, Harmston N, et al. Wnt addiction of genetically defined cancers reversed by PORCN inhibition. *Oncogene* 35: 2197-2207, 2016.
43. Kurnit KC, Dumbrava EEI, Litzenburger B, et al. Precision Oncology Decision Support: Current Approaches and Strategies for the Future. *Clin Cancer Res* 24: 2719-2731, 2018.

Correspondence:

Dr. med. Alexander Siebenhüner
 Leitender Arzt Onkologie, Klinik für Onkologie
 Spitäler Schaffhausen
 Geissbergstrasse 81, CH-8208 Schaffhausen
 alexander.siebenhuener@spitaeler-sh.ch

Genolier Swiss Oncology Network

6 établissements – 4 centres de compétence – 3 régions linguistiques – 1 réseau

Matti Apro, Yordanka Tirefort, Oscar Matzinger, Magdalena Kohlik, Jacques Bernier, Stanley Hautdidier, Delphine Campbell, Francine Python, Patricia Muller-Hafner

Le Genolier Swiss Oncology Network, l'entité onco-logique de Swiss Medical Network avec plus de 70 médecins à valence oncologique, poursuit depuis plusieurs années un objectif principal: donner à tous ses patients l'accès à une prise en soins personnalisée et intégrée, et ce dès le diagnostic et jusqu'au retour à leur nouveau quotidien.

Ses lignes directrices sont les suivantes:

- Garantir à ses patients une prise en soins rapide et de qualité, un diagnostic sûr et un traitement personnalisé, grâce à l'expertise biomédicale de ses unités oncologiques
- Personnaliser le rapport avec chaque patient - le principal objectif de tous les acteurs médicaux étant de mettre le patient au centre de toutes les considérations durant son traitement et la surveillance post-thérapeutique
- Offrir une approche interdisciplinaire et une flexibilité interrégionale maximale entre les différentes équipes de spécialistes au sein de Swiss Medical Network et les médecins référents de toutes les autres structures et organisations
- Être à la pointe de l'innovation structurelle et fonctionnelle en matière de technologie et de stratégies de traitement (Genolier Innovation Network/Genolier Innovation Hub)



Clinique de Genolier.

Le Genolier Swiss Oncology Network, dont font partie

- Clinique de Genolier (VD)
- Genolier Cancer Center (VD)
- Centre du Sein GSMN (VD/FR/GE)
- Clinique Générale Ste-Anne (FR)
- Clinique Générale-Beaulieu (GE)
- Centre d'oncologie des Eaux-Vives (GE)
- Privatklinik Bethanien (ZH)
- Brustzentrum Zürich-Bethanien & Zollikerberg (ZH)
- Clinica Sant'Anna (TI)
- Centro di Senologia Clinica Sant'Anna (TI)

et qui est partenaire de

- Genolier Innovation Network (VD)
- Genolier Innovation Hub (VD)

est actif dans la recherche clinique en oncologie et entretient une étroite coopération scientifique avec plusieurs institutions nationales et internationales. Cette approche fournit à chacun de ses patients l'assurance d'un accès privilégié aux traitements les plus récents et aux stratégies thérapeutiques les plus performantes pour sa pathologie.

Le Genolier Swiss Oncology Network garantit aux patients qui lui sont confiés une qualité de soins «sur-mesure». La présence de ce réseau dans les trois principales régions linguistiques de Suisse permet en effet une prise en charge

de proximité. Grâce à son caractère multisites, le Genolier Swiss Oncology Network offre aux patients l'opportunité de choisir la clinique qui possède le meilleur traitement.

L'une de ses forces est sans doute la synergie instaurée au niveau des différentes expertises biomédicales. Cette synergie se concrétise par la tenue de «Tumor-Boards» ou colloques interdisciplinaires et interrégionaux. En effet, les décisions relatives à l'indication d'un traitement sont prises au sein de ces «Tumor-Boards», dans le cadre de discussions entre plusieurs spécialistes réunissant généralement les pathologistes, radiologues, chirurgiens, oncologues médicaux, radio-oncologues, etc.

Oncologie médicale

L'Oncologie médicale du Genolier Swiss Oncology Network s'occupe de tout patient adulte souffrant d'une tumeur solide ou hématologique, en ambulatoire ou en hospitalier. Chaque cas est discuté lors des Tumor-Boards multidisciplinaires, et traité selon les directives internationales, le cas échéant dans un protocole de recherche approuvé par la Commission d'Ethique. L'antenne vaudoise du Genolier Swiss Oncology Network, le Genolier Cancer Center, collabore avec le Tumor-Board moléculaire romand et organise régulièrement des séminaires éducatifs, pour le public ou les professionnels. Les oncologues du Genolier Swiss Oncology Network sont actifs au niveau international (protocoles de recherche, European School of



Oncology, European Society for Medical Oncology, European Cancer Organisation) et participent à certains protocoles d'études de la SAKK.

Oncohématologie

Les maladies oncohématologiques comme les leucémies chroniques, les lymphomes, les myélomes, les syndromes myéloprolifératifs et myéloplasiques, sont également traitées au sein de ce réseau, et ce selon les recommandations internationales, en ambulatoire ou en hospitalier. L'équipe multidisciplinaire assure une prise en soins globale et de haute qualité. En Suisse-romande, la collaboration avec les hôpitaux universitaires de Vaud et Genève permet de diriger les patients vers une transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues ou allogéniques, si l'indication à un tel traitement est retenue. Nos spécialistes oncohématologues possèdent une grande expérience dans le domaine de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques et assurent, avec les hôpitaux universitaires romands, le suivi post-transplantation des patients. Cette collaboration permet à certains de nos patients d'avoir accès aux derniers développements dans le domaine de l'immunothérapie des maladies onco-hématologiques, comme la thérapie à base de lymphocytes T modifiés, appelés CAR T-cells.

Radio-Oncologie

La Clinique de Genolier a une longue tradition dans le domaine de la radio-oncologie, ayant ouvert le premier

centre privé de radio-oncologie à la Clinique de Genolier même et ensuite un deuxième au Centre d'oncologie des Eaux-Vives de Genève. Elle a par ailleurs toujours soutenu l'innovation dans ce domaine, en permettant l'accès à des équipements state-of-the-art et en contribuant, avec son équipe de spécialistes, au développement de nouvelles technologies comme la radiothérapie intra-opératoire (IORT) ou intra-rectale (Papillon).

La direction de ces deux centres de radiothérapie, réunis dans un service mais étendu sur Genolier et Genève, a été reprise en août 2019 par le Prof. Matzinger, après le départ du Dr Jacques Bernier vers le Genolier Innovation Network.

Sur Genève, à la Clinique Générale-Beaulieu, un nouveau service de radio-oncologie est actuellement en cours de construction et débutera son activité en juin 2021. L'objectif de ce service est la création d'un centre interdisciplinaire, regroupant l'ensemble des spécialités impliquées dans la prise en soins des patients oncologiques. Cette nouvelle entité sera dotée d'un accélérateur de type Tomothérapie / Radixact ainsi que d'un Cyberknife. Elle amènera aux patients genevois la meilleure technologie actuelle pour le traitement des grands volumes complexes et des petits volumes en mouvement (traitements de type radio-chirurgie (ou SBRT)).



Radiothérapie.

A Genolier, le service de radio-oncologie sera incorporé dans le projet de construction du Genolier Innovation Hub et intégrera ses nouveaux locaux en 2023. En effet, plusieurs compagnies (dont Accuray, producteur de tomotherapies et du Cyberknife, et Raysearch, l'un des leaders mondiaux dans les systèmes de planifications radio-oncologiques) y installeront leurs centres de formation, afin d'y former l'ensemble de leurs clients internationaux en l'art des traitements complexes en radiothérapie.

Grâce à ce style de partenariats, une prise en soins constamment à la pointe de l'évolution technologique pourra être proposée à l'ensemble de la population, et ce dans un environnement d'accompagnement et de suivi extrêmement soutenant et personnalisé.

Centre du Sein GSMN

Pour les femmes et hommes souffrant de cancer du sein ou d'autres maladies du sein, nous avons créé dès le début des années 2000 une prise en charge en équipe pluridisciplinaire. Le Centre du Sein GSMN, certifié par la Ligue Suisse contre le cancer depuis 2014, et qui regroupe la Clinique de Genolier, la Clinique Générale Ste-Anne de Fribourg et la Clinique Générale-Beaulieu de Genève comme partenaire de réseau, s'occupe des patient(e)s d'un point de vue diagnostique, thérapeutique et de suivi et leur donne accès à un programme de soins de support adapté à leurs besoins spécifiques.

Chaque patiente est présentée au Tumor-Board pré et post opératoire, afin d'élaborer un traitement individualisé, qui est basé sur les guidelines internationaux. Au niveau régional, nous participons chaque année à l'élaboration et mise à jour des «Recommandations de pratiques cliniques», en étroite collaboration avec nos collègues des centres du sein romands, privés et publics.

Le Centre du Sein GSMN organise régulièrement des conférences médicales et publiques et s'implique activement dans la formation des médecins sénologues et des médecins assistants en oncologie et radio-oncologie.

Genolier Innovation Network

Créé en août 2019, le Genolier Innovation Network constitue la plateforme scientifique de Swiss Medical Network. Les études scientifiques développées au sein du Genolier Swiss Oncology Network constituent l'un de nos principaux domaines de Recherche & Développement. En cela, les équipes du Genolier Innovation Network participent principalement à des études cliniques menées par des groupes coopérateurs (SAKK, EORTC, etc.) et des hôpitaux universitaires suisses, comme p.ex. le Réseau Romand d'Oncologie pour les études biomoléculaires. La majorité de leurs études prospectives concernent le cancer du sein. D'autres cibles oncologiques incluent

les carcinomes de la prostate, les néoplasies rectales ainsi que diverses tumeurs solides à un stade métastatique.

Sur le plan stratégique, la répartition des études cliniques sélectionnées recouvre une double vocation. La première est celle d'améliorer l'efficacité des traitements (action anti-tumorale), que ce soit sur le plan d'un meilleur contrôle local de la maladie ou d'une survie plus longue pour leurs patientes. La seconde vocation, d'importance équivalente, se réfère à une amélioration de la qualité de vie après traitement (réduction de la toxicité des traitements et soins de support).

Sur le plan opérationnel, un équilibre est respecté entre les études cliniques relatives aux traitements essentiellement locaux du cancer (chirurgie, radiothérapie) et celles sur les traitements médicamenteux (chimio-, hormono-, et immuno-thérapies; agents antalgiques, anti-émétiques).

Avec le développement de ces programmes et projets scientifiques, le Genolier Innovation Network représente désormais un pôle de référence et une force vive de la recherche oncologique suisse.

Le Genolier Innovation Network et les projets scientifiques animés par les médecins et équipes de Swiss Medical Network pourront profiter dès 2023 d'un outil de soutien et de facilitation de leurs activités: le Genolier Innovation Hub.

Genolier Innovation Hub

Cette infrastructure dédiée à l'innovation, à la Recherche & Développement et à la formation accueillera des sociétés et chercheurs actifs dans tous les domaines de la santé: medtech, pharma et biosciences. En réunissant au sein d'une même infrastructure ces différents acteurs, ce pôle d'innovation aura pour ambition d'être reconnu comme un lieu unique en termes de recherche et développement en Suisse. Les chercheurs et les entreprises qui y prendront place profiteront de synergies et de collaborations avec l'ensemble de Swiss Medical Network.

Consultations oncologiques

Les infirmiers/infirmières référent(e)s en oncologie reçoivent les patients en consultation à des moments-clés définis (diagnostic, traitement, réadaptation, suivi), prennent le temps de recueillir les émotions et procèdent à l'évaluation du statut physique et psycho-social des personnes (premier diagnostic, récurrence, phases aiguës et chroniques). Ils/elles donnent des informations ciblées aux personnes affectées par un cancer et à leurs proches, proposent des interventions personnalisées et/ou les orientent vers des structures appropriées (soins de soutien, assistante sociale, autres professionnels de la santé, soins palliatifs...). Par leur présence, leur disponibilité et leur écoute,



Salle de consultation au Centre de Soins de Support.

ils/elles accompagnent et soutiennent les patients et leurs proches tout au long de leur parcours de soins, et ce aussi bien pendant qu'après les traitements, lors de leur retour au quotidien. Cette approche infirmière est proposée aux patientes dans le cadre du Centre du sein depuis 2012; en 2020 la Clinique de Genolier a étendu cette prestation à tous les patients d'oncologie.

Centre de Soins de Support

La prise en soins d'un cancer ne s'arrête pas au traitement de la maladie. Les «soins de support» que nous prodiguons dans notre premier centre, récemment ouvert à la Clinique de Genolier, se définissent comme l'ensemble des conseils, soins et soutiens, dont une personne atteinte d'un cancer peut avoir besoin pendant et après sa maladie.

Les soins de support se voient comme une approche globale de la personne et visent à assurer la meilleure qualité de vie possible pour les patients, et ce aussi bien sur le plan physique, psychologique que social. Ils tiennent compte de la diversité des besoins de chaque patient(e) ainsi que de ceux de leur entourage et ce indépendamment de leurs lieux de soins.

Le programme proposé au Centre de Soins de Support de la Clinique de Genolier est axé, entre autres, sur les domaines de l'activité physique adaptée, l'alimentation,



Deux salles au Centre de Soins de Support.

le soutien psychologique, le coaching (travail, famille, social), la détente et l'art, permettant à tout un chacun de prendre un rôle actif dans son parcours de soins et de se sentir plus en confiance face à cette nouvelle étape de vie.

Auteurs (par ordre d'apparition):

- Dr Matti Aapro, président E.C.O. (European Cancer Organization), spécialiste en oncologie médicale
- Dre Yordanka Tiefert, spécialiste en oncohématologie, hématologie générale, hémostase (diathèse hémorragique, thrombophilie)
- Prof. Oscar Matzinger, président Genolier Cancer Center, directeur médical radio-oncologie SMN, spécialiste en radio-oncologie
- Dre Magdalena Kohlik, directrice médicale Centre du Sein GSMN, spécialiste en onco-chirurgie du sein, spécialiste en gynécologie opératoire

- Dr Jacques Bernier, Chief Science Officer Genolier Innovation Network, spécialiste en médecine nucléaire et radio-oncologie
- Stanley Hautdidier, CEO Genolier Innovation Hub
- Delphine Campbell et Francine Python, infirmières référentes cancer du sein
- Patricia Muller-Hafner, directrice marketing médical & développement oncologie

Correspondence:

Patricia Muller-Hafner
Directrice Marketing médical Vaud
Swiss Medical Network
Route du Muids 3, CH-1272 Genolier
pmuller@swissmedical.net



Patientenorganisation für GIST-Betroffene Organisation des patients affectés par un GIST

GIST.ch
GIST-GRUPPE SCHWEIZ
GROUPE GIST SUISSE

Gastrointestinale-Stromatumoren GIST

Ausschreibung GIST-Preis Schweiz 2021

Die GIST-Gruppe Schweiz ist ein Verein zur Unterstützung von Betroffenen mit Gastrointestalem Stromatumor (GIST) und fördert alle Bemühungen, die zu einer optimalen Therapie von Gastrointestinalen-Stromatumoren führen. Zur Erreichung dieses Ziels setzt die GIST-Gruppe Schweiz einen jährlichen Preis für besondere Verdienste aus.

Das Preisgeld beträgt CHF 10'000.–

Dieser Preis wird an Personen oder Organisationen in Deutschland, Oesterreich oder in der Schweiz vergeben, die sich für dieses Ziel mit Vorträgen, Artikeln, Podiumsdiskussionen, wissenschaftlich oder gesellschaftlich relevanten Projekten etc. einsetzen.

Arbeiten und Anträge können in Deutsch oder Englisch schriftlich bis zum 30.06.2021 an die Koordinationsstelle der GIST-Gruppe Schweiz eingereicht werden. Ein Komitee von Fachleuten entscheidet frei über die Vergabe des Preises. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

GIST-Gruppe Schweiz / Groupe GIST Suisse:

Helga Meier Schnorf, Sterenweg 7, CH-6300 Zug
Tel. 041 710 80 58, gist@gist.ch, www.gist.ch

GIST – tumeurs stromales gastro-intestinales

Mise au concours du prix GIST Suisse 2021

L'association pour le soutien des personnes atteintes des GIST, Groupe GIST Suisse, soutient tous les efforts faits pour parvenir à un traitement optimal des tumeurs stromales gastro-intestinales. Elle attribue à titre d'encouragement un prix annuel pour récompenser des mérites particuliers.

Ce prix est décerné à des personnes ou à des organisations en Allemagne, Autriche ou en Suisse qui s'engagent en vue de cet objectif. Il peut s'agir de conférences, d'articles, de débats en public, de projets importants sur le plan scientifique ou sociétal, etc.

Le montant du prix s'élève à CHF 10'000.–

Ce prix provient du Groupe GIST Suisse.

Les travaux et les demandes d'inscription peuvent être adressés en allemand ou en anglais par écrit d'ici le 30.06.2021 à la coordination du Groupe GIST Suisse. Un comité d'experts décidera librement sur la remise du prix. Tout recours juridique sera exclu.

Review papers Young Oncology Academy 2020

The Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) launched the Young Oncology Academy, a mentoring program for young oncologists, since 2016. The program is aimed for residents at the beginning of their medical career with a clear focus on cancer medicine, hematology or radio-oncology, who would like to actively contribute to clinical and translational research. In 2020, 9 mentees successfully concluded the program. As part of the program, the participants write a short review paper about an abstract in 2020.

Highlights of the virtual ESMO Congress 2020 – SARS-CoV-2 and cancer

Authors: **Eveline Daetwyler**, MD¹;
PD Dr. med. Urban Novak²

¹ Kantonsspital Aarau/Tucare Bülach

² Inselspital Bern

Introduction

The COVID-19 pandemic has drastically impacted health-care systems around the globe and thus also resources for the care of cancer patients. Early studies conducted with small numbers of patients, predominately coming from China, showed that cancer patients are at an increased risk of being infected with SARS-CoV-2, suffering severe complications and mortality [1, 2]. Therefore, e.g. in Switzerland, cancer patients undergoing active treatment were considered a population at risk. This review summarizes an update on the most important findings concerning SARS-CoV-2 and cancer, presented at the ESMO conference in 09/2020.

Outcome

In Europe's largest prospective study, Palmieri et al. (Abstract 16700) have shown that patients with cancer and COVID-19 have a significantly higher mortality rate compared to patients without cancer, with a hazard ratio of 1.62 (95% confidence interval: 1.56–1.68; $p < 0.001$) [3]. Similarly, the SAKK 80/20 study (Abstract LBA80) by Joerger et al. corroborates a higher mortality rate in infected Swiss cancer patients (17.8%) [4].

Factors impacting the outcome

The studies presented at ESMO 2020 shed light on various factors which influence the outcome. Grivas et al. (Abstract LBA72) have identified patient-related factors, laboratory diagnostics and cancer-related factors that are associated with an increased 30-day mortality in cancer

patients. Patient-related factors include older age, male sex, black race, smoking, ≥ 3 actively treated comorbidities and an Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) ≥ 2 points. Laboratory findings include low lymphocyte count, high/low neutrophil count, low platelets, and abnormal levels of creatinine, D-dimers, high-sensitivity troponin or C-reactive protein. Cancer-related factors include progressive cancer, recent therapy within 3 months, haematological cancer and multiple malignancies [5].

Analysing the effects of therapies in depth, Wise-Draper et al. (Abstract LBA71) have shown in a large retrospective study that applied therapies prior to the occurrence of the COVID-19 infection have an impact on the outcome in cancer patients. Chemo-/immunotherapy, administered within 2 weeks prior to a COVID-19 infection, and a targeted therapy which include anti-CD-20 antibody treatment, given within 1-3 months of the infection, are associated with an increased 30-day mortality [6].

The pandemic even affects therapy strategies in cancer patients without a proven COVID-19 infection. Van Mol et al. (Abstract LBA78) have found a treatment delay of more than seven days in 13.4% of patients. Additionally, 27% of lockdown patients received some form of a modified therapy. According to the simulation model, 2% of patients will suffer a major change in prognosis [7].

Finally, Palmieri et al. have pointed out that patients with a history of cancer or ongoing cancer treatment are less likely to be admitted to a critical care unit and mechanically ventilated than patients without cancer in times of limited resources [3].

Guidelines

Due to the increased risk for cancer patients, the ESMO guidelines provide a priority list with regard to the urgency of any oncological intervention, based on expert advice and recommendations [8]. However, these guidelines have not been based on in-depth clinical trials.

Conclusion

As a result of both indirect and direct consequences, cancer patients have a poorer outcome and a higher mortality rate than patients without cancer during the pandemic. This was also confirmed by more recent studies [9, 10]. Great threats to the patients are – beside the COVID-19 infection itself – treatment delays and dosage reductions, unjustified by solid data [7]. In contrast to the situation in spring 2020, there are currently sufficient resources available in most parts of Switzerland to provide the established treatment strategies to our patients. However, cancer care prioritization and treatment have to be constantly adapted, especially as the pandemic situation is worsening again and changing rapidly.

Nevertheless, there are still many open questions emphasising the need for further studies, e.g. on better defined and homogenous populations, regarding cancer types or treatment strategies, and certainly studies with a longer follow-up. The quality of studies on COVID-19 has to be critically evaluated as e.g. many publications have been retracted shortly after publication. Without doubt, the pandemic has led to various difficulties and suboptimal situations when sharing information globally and publishing trustworthy data quickly to adapt to this new healthcare challenge [11].

Acknowledgments

ED would like to thank SAKK and their sponsors for the opportunity to participate in the Young Oncology Academy (YOA). Many thanks go to PD Dr. U. Novak for his support and feedback during the whole program.

References

1. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 21: 335-337, 2020.
2. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 31: 894-901, 2020.
3. Palmieri C, Turtle L, Docherty A, et al. 16700 Prospective data of first 1,797 hospitalised patients with cancer and COVID-19 derived from the COVID-19 Clinical Information Network and international Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium, WHO Coronavirus Clinical Characterisation Consortium. *Ann Oncol* 31: S992, 2020.
4. Joerger M. Therapieergebnis und Prognose von Krebspatienten mit Coronavirus-Infektion SAKK 80/20 CaSA; available from: <https://www.sakk.ch/de/studie/therapieergebnis-und-prognose-von-krebspatienten-mit-coronavirus-infektion> (accessed: 31.10.2020).
5. Grivas P, Warner J, Shyr Y, et al. LBA72 Assessment of clinical and laboratory prognostic factors in patients with cancer and SARS-CoV-2 infection: The COVID-19 and Cancer Consortium (CCC19). *Ann Oncol* 31: S1202-S1203, 2020.
6. Wise-Draper TM, Desai A, Elkrief A, et al. LBA71 Systemic cancer treatment-related outcomes in patients with SARS-CoV-2 infection: A CCC19 registry analysis. *Ann Oncol* 31: S1201-S1202, 2020.
7. Van Mol P, Franken A, Dooms C, et al. LBA78 A microsimulation model to assess the impact of SARS-CoV-2 on cancer outcomes, healthcare organization and economic burden. *Ann Oncol* 31: S1207, 2020.
8. Cancer Patient Prioritisation; available from: <https://www.esmo.org/guidelines/covid-19-adapted-recommendations-slide-sets> (accessed: 31.10.2020).
9. Rösch R, Wendtner C-M, Kullmann F, et al. Characteristics and clinical course of SARS-CoV-2 infection in tumor patients in Germany: Results of the ADHOK Coronavirus Cancer Registry (CoRe) 2020.
10. Rührich MM. COVID-19 bei Krebspatienten: Klinische Charakteristika und Outcome - Eine erste Analyse der Daten aus dem LEOSS Register 2020.
11. Curioni A. Dozens of COVID19-Related Articles Retracted: How to Assess the Quality of Research in the COVID-19 Era; available from: <https://www.esmo.org/meetings/past-meetings/esmo-virtual-congress-2020/daily-reporter/daily-reporter-news/dozens-of-covid19-related-articles-retracted-how-to-assess-the-quality-of-research-in-the-covid-19-era> (accessed: 31.10.2020).

Highlights of ESMO 2020 World Congress – Gastrointestinal Cancer

Authors: Dr. med. Dr. sc. nat. **Ferdinando Cerciello**, Department of Medical Oncology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern and Prof. Dr. med. Ulrich Güller, Chief, Center for Hematology and Oncology, Spital STS AG, Thun

First results of the Checkmate-649 Study: Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC) [1].

This randomized, open-label, phase 3 trial included patients with previously untreated, unresectable locally advanced or metastatic GC (approx. 70% of the population), GEJC or EAC. The patients were randomized 1:1:1 to receive nivo + ipilimumab, nivo + chemo (XELOX or FOLFOX), or chemo alone. Results were reported for the arms nivo + chemo (n=789) vs chemo alone (n=792). The dual primary endpoints were OS and PFS for patients with a PD-L1 combined positive score (CPS) ≥ 5 . The median OS was significantly higher for the nivo + chemo arm compared to the standard arm (14.4 versus 11.1 months; $P < 0.0001$; HR 0.71). Also, PFS was significantly increased in the nivo + chemo arm compared to the chemo alone arm (7.7 versus 6.0 months; $P < 0.0001$; HR of 0.68). Treatment related adverse events leading to

discontinuation were observed in 36% of the nivo + chemo treated population and in 24% of the chemo alone treated population.

In conclusion, the combination of nivo + chemo is associated with significantly improved OS and PFS and represents a new potential standard 1L treatment for patients with advanced GC/GEJC/EAC and CPS \geq 5.

KEYNOTE-590: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer [2].

This study is a randomized phase 3 double-blinded, placebo-controlled trial enrolling treatment-naïve patients with unresectable locally advanced or metastatic esophageal or GEJ cancer. Of all patients, 26.5% had an adenocarcinoma, 73.5% a squamous cell carcinoma. Patients were 1:1 randomized to receive pembrolizumab (200 mg Q3W for \leq 35 cycles) + chemotherapy (Cisplatin/5-Fu Q3W for \leq 6 cycles) (n = 373) or placebo + chemotherapy (n = 376). Dual-primary endpoints of the study were OS and PFS. The median OS for pembrolizumab + chemotherapy was 12.4 months compared to 9.8 months in the placebo + chemotherapy arm (P < 0.0001; HR 0.73). In patients with CPS \geq 10, the OS benefit was even more relevant (13.5 months versus 9.4 months, P < 0.0001, HR 0.62). The median PFS was also significantly longer for the pembrolizumab + chemotherapy treatment (6.3 months versus 5.8 months, P < 0.0001, HR of 0.65). Treatment related adverse events led to discontinuation in 19% of the pembrolizumab + chemotherapy treated population and in 11% in the standard arm. In conclusion, the combination of pembrolizumab + chemotherapy is associated with significantly improved OS as well as PFS and should be considered a potential new standard-of-care 1L therapy for patients with unresectable locally advanced or metastatic esophageal/GEJ cancer.

First results of the Checkmate 577 study: Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT) [3].

This double-blinded, placebo-controlled trial enrolled patients with stage II/III EC and GEJC (both adeno- and squamous cell carcinoma). After neoadjuvant CRT and R0 resection, patients who did not achieve a complete pathologic remission were 2:1 randomized to receive nivolumab (240mg Q2W for 16 weeks, then 480 mg Q4W, up to 1 year; n = 532) or placebo (n = 262). In an interim analysis, the primary endpoint DFS was met with a median of 22.4 months for patients receiving nivolumab compared to 11.0 months in the standard arm (P = 0.0003; HR 0.69). Treatment related adverse events led to discontinuation in 9% of the nivolumab treated population and in 3% of patients in the standard arm.

In conclusion, nivolumab significantly prolongs disease-free survival compared to placebo in esophageal/GEJ cancer patients without complete pathologic remission after tri-modality treatment. Longer follow-up data as well as information on OS will be needed to decide whether adjuvant nivolumab should become a new standard of care.

References

1. Moehler M, Shitara K, Garrido M, et al. Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study, *Ann Oncol* 31 (suppl_4): S1142-S1215, 2020. 10.1016/annonc/annonc325.
2. Kato K, Sun J, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase 3 KEYNOTE-590 study, *Ann Oncol* 31 (suppl_4): S1142-S1215, 2020. 10.1016/annonc/annonc325.
3. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT): First results of the CheckMate 577 study, *Ann Oncol* 31 (suppl_4): S1142-S1215, 2020. 10.1016/annonc/annonc325.

Highlights of 2020 EHA Congress – Multiple Myeloma

Authors: Dr. med **Carmen de Ramón Ortiz**, Hôpitaux Universitaires de Genève; Prof. Dr. med. Gabriela M. Baerlocher, Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Universitätsspital/Inselspital und Universität Bern

We are presenting three personal highlights regarding the treatment of relapsed or refractory Multiple Myeloma (RRMM) from the 2020 European Haematology Association (EHA) annual congress.

Isatuximab plus Carfilzomib and Dexamethasone

Isatuximab (Isa) is an intravenous IgG1 monoclonal antibody targeting a specific epitope of CD38 with direct apoptotic effect, less infusion-related reactions and shorter infusion time than intravenous daratumumab.

IKEMA is an ongoing, phase III, randomized, open-label study evaluating the effect of adding Isa to carfilzomib and dexamethasone (Kd) in patients with RRMM compared with Kd alone, with an allocation ratio 3:2, until disease progression or intolerable adverse events. Its primary endpoint is progression-free survival (PFS). The study has enrolled 302 patients with a median age of 64 years (3-90)

and 24% of patients had high-risk cytogenetics. Eligibility criteria included having undergone 1 to 3 prior lines of treatment. Patients could not have previous exposure to carfilzomib and could not be refractory to anti-CD38 monoclonal antibody treatment.

With a median follow-up of 20,7 months, PFS had not been reached in the Isa-Kd group and was 19.2 months in the Kd group. This benefit was seen across nearly every subgroup.

Grade ≥ 3 adverse events (AEs) were reported in 76.8% of the Isa-Kd group versus 67.2% in the Kd group. Grade ≥ 3 cardiac failure was seen in 4.0% of the Isa-Kd-treated patients and in 4.1% of the Kd-treated patients.

In summary, we observe a clear improvement in PFS with a manageable safety profile when adding Isa to Kd in RRMM.

Idecabtagene Vicleucel, a BCMA-Targeted CAR T-Cell Therapy

The KarMMa trial is a phase II study of idecabtagene vicleucel, a B-cell maturation antigen (BCMA)-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, in patients with RRMM who had exposure to at least 3 prior regimens and were refractory to their last regimen. The aim of the study was to assess the efficacy and safety with a primary end point of overall response rate (ORR).

A total of 128 patients received idecabtagene vicleucel infusion (at 3 targeted doses) following lymphodepletion with cyclophosphamide plus fludarabine. Around 88% of patients required bridging therapy during CAR T-cell manufacturing. The median age of patients was 61 years, with a median of 6 prior lines of treatment, and 35% had high-risk cytogenetics. With a median follow-up of 13.3 months, the ORR was 82% in patients receiving 450×10^6 CAR+ T-cells and with an ORR of 73% in the total population. This was seen across all subgroups. The time to first response was rapid and within 1 month. The median PFS was 8.8 months and even up to 20,2 months in patients achieving a CR.

Regarding AEs, cytopenia was very frequent and cytokine release syndrome (CRS) occurred in 84% of patients with only 5 (9%) patients experiencing grade 3 or more.

In conclusion, in highly refractory RRMM, idecabtagene vicleucel demonstrated a tolerable safety profile with frequent and deep responses, which are also durable especially in patients achieving a CR.

Teclistamab, a Novel Bispecific Antibody

In the ongoing, 2-part, phase I trial the safety and anti-myeloma activity of Teclistamab, a combined humanized B-cell maturation antigen (BCMA) with CD3 bispecific antibody, is investigated in patients with RRMM.

The study included so far 78 patients (30% with high-risk cytogenetics), who had a median of 6 prior lines of therapy. Teclistamab was administered at doses ranging from 38.4 mg/kg to 720 mg/kg.

Only 26 patients are continuing the treatment, 21 of them have achieved at least a partial response (16 still have ongoing response). The other 52 patients discontinued treatment due to progressive disease (41 patients) or AEs (5 patients). The most common AEs were CRS (56%, no grade ≥ 3) and cytopenias (one third were grade ≥ 3).

The ORR was 30% and the very good partial response (VGPR) was 25%. At the 270 mg/kg dose level, ORR was up to 67% and the VGPR was 50%. Four of 5 patients were minimal residual disease (MRD)-negative at a 10⁻⁶ level of sensitivity.

Overall, teclistamab seems to be safe across all doses, with higher response rates upon higher doses.

References

1. Abstract and Oral Presentation by P. Moreau from the University Hospital of Nantes, France, LB2603, #p420-2. EHA 2020. June 12, 2020. Isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (IKEMA) interim analysis of a phase III, randomized, open-label study.
2. Abstract and Oral Presentation by J. San Miguel from the University Clinic of Navarra, Spain, S209, #p421-5. EHA 2020. June 12, 2020. Idecabtagene vicleucel (ide-cel; bb2121), a BCMA-targeted CAR T cell therapy, in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: initial KarMMa results.
3. Abstract and Oral Presentation by M. V. Mateos from University Hospital of Salamanca, Spain, the S206, #p421-2. EHA 2020. June 12, 2020. A phase I study of teclistamab, a humanized B cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM).

Lung Cancer Highlights of 2020 ESMO Congress

Author: Dr. med. **Nino Fejzibegovic**, Onkzentrum, Hirslanden Zürich

Mentor: Prof. Dr. med. Miklos Pless, Medizinische Onkologie, Kantonsspital Winterthur

CROWN- Trial [1]

The phase III CROWN trial investigated Lorlatinib, a potent 3rd generation ALK (anaplastic lymphoma kinase)-inhibitor vs Crizotinib in untreated patients with advanced ALK-mutated, non-small cell lung cancer (NSCLC). This trial randomized 296 patients 1:1 to receive either Lorlatinib (100 mg daily) or Crizotinib (250 mg twice daily). The primary end point was PFS by BICR (blinded independent central review) while secondary endpoints included ORR (overall response rate), IC (intracranial)-responses, overall survival (OS), safety and others. At the data cut-off

on March 20th, 2020 the reported median follow-up for PFS by BICR was 18.3 months (95% CI 16.4-20.1) in the Lorlatinib arm and 14.8 months (95% CI 12.8-18.4) for Crizotinib. The PFS by BICR was significantly longer in patients who received Lorlatinib compared to Crizotinib (not estimable vs. 9.3 months; HR = 0.28; 95% CI 0.19-0.41; $p < 0.001$) resulting in a 72% reduction in the risk of disease progression or death. The achieved ORR (by BICR) was higher with Lorlatinib vs Crizotinib (76% vs 58%; odds ratio [OR] 2.25; 95% CI, 1.35-3.89). Moreover, patients with brain metastases at baseline demonstrated a higher IC-OR (via BICR), if treated with Lorlatinib (66% vs 20%; OR, 8.41; 95% CI, 2.59-27.23). The safety profile for both ALK-TKIs (tyrosin kinase inhibitors) was consistent with what has been previously seen in clinical trials with a higher rate of Grade 3/4 adverse events leading to treatment discontinuation in the Lorlatinib arm (73% vs. 56%).

Conclusion: Lorlatinib is clearly more active than Crizotinib in the 1st line setting for advanced ALK-positive, non-small cell lung cancer patients. As the current 1st line standard is Alectinib, it remains to be shown whether Lorlatinib will be best used in 1st line or 2nd line after Alectinib.

LungART-Trial [2]

The long-awaited phase III LungART-Trial investigated the role of post-operative radiotherapy (PORT) in patients with completely resected NSCLC with N2-nodal involvement. In this large European study, 501 patients with R0-resected NSCLC and a histologically proven mediastinal nodal involvement (pN2) were randomized 1:1 to receive adjuvant radiotherapy (54 Gy in 27–30 fractions) or no radiotherapy in the control group. The primary endpoint was the disease-free survival (DFS) and secondary endpoints included OS, safety, local failure and others. The study reported a median follow-up of 4.8 years. Most of the patients received (neo-)adjuvant chemotherapy (96%), PORT was performed as 3D-conformal radiotherapy in most of the cases (89%), while only 11% of the patients received IMRT (intensity modulated radiotherapy). The study did not reach its primary endpoint as PORT did not significantly prolong the median DFS reported as 30,5 months in the PORT-arm vs 22.8 months in the control arm (HR 0,85, 95% CI 0,67-1,07, $p=0,16$). The trial demonstrated remarkably high 3-year OS-rates in both groups (66.5% with PORT vs 68.5% with no PORT). The adjuvant radiotherapy reduced the mediastinal relapse rate (25% vs 46,1% in the control arm), while death as the first DFS-event was more frequent in patients who received PORT (14,6% vs 5,3%). Furthermore, the rate of grade 3/4 late cardio-pulmonary toxicities was twice as high as with PORT compared to the control group (10,8% vs 4,9%).

Conclusion: PORT cannot be recommended as standard of care for completely resected pN2-NSCLC patients.

ADAURA-Trial: central nervous system (CNS) disease recurrence [3, 4, 5]

Osimertinib, a 3rd generation EGFR (epidermal growth factor receptor) TKI with high CNS-activity, demonstrated a significant clinical benefit in the adjuvant setting for patients with stage IB, II or IIIA EGFR-mutated NSCLC in the Phase III ADAURA trial, initially presented at the ASCO 2020 meeting. Osimertinib led to a 79% risk reduction for disease recurrence or death compared to the placebo. Exploratory data of the ADAURA-Trial, including an update on CNS-efficacy, was presented at the ESMO Virtual Congress 2020 at a median follow-up of 22 months. The reported CNS recurrence rate for patients on adjuvant treatment with Osimertinib was 1% compared to 10% among patients in the placebo arm, resulting in a remarkable 82% reduction in risk for CNS disease recurrence (based on a CNS-DFS HR of 0.18 (95% CI 0.10, 0.33); $p < 0.0001$). The conditional probability of CNS-disease recurrence at 12 months was less than 1% in patients with Osimertinib vs 7% in the placebo arm.

Conclusion: adjuvant Osimertinib leads to a clinically and statistically significant improvement in DFS and CNS-DFS in patients with completely resected EGFR+ NSCLC.

Acknowledgment

I would like to thank SAKK for the opportunity to participate in the Young Oncology Academy 2020 as well as my mentor, Prof. M. Pless for the valuable support throughout the entire program.

References

1. Solomon B, Bauer T, de Marinis F, et al. Lorlatinib vs crizotinib in the first-line treatment of patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: results of the phase 3 CROWN study. Presented at: 2020 ESMO Virtual Congress; September 19-21, 2020; Virtual. Abstract LBA2.
2. Le Pechoux C, et al. ESMO Virtual Congress 2020, Abstr. LBA3_PR An international randomized trial, comparing post-operative conformal radiotherapy (PORT) to no PORT, in patients with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC) and mediastinal N2 involvement. Primary end-point analysis of Lung ART (IFCT-0503, UK NCRI, SAKK).
3. Herbst RS, et al. ASCO Virtual Meeting, 29-31 May 2020, Abstract LBA5.
4. Yi-Long Wu, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer, *N Engl J Med* 383: 1711-1723, 2020.
5. Masahiro Tsuboi, et al. ESMO Virtual Congress 2020, LBA1 - Osimertinib adjuvant therapy in patients (pts) with resected EGFR mutated (EGFRm) NSCLC (ADAURA): Central nervous system (CNS) disease recurrence.

ESMO 2020 Highlights – Radiation Oncology

Authors: **Galina F. Fischer**, Kantonsspital St. Gallen, Francesca Caparrotti, Geneva University Hospital

For Radiation Oncology, selected topics were presented at ESMO 2020. I will hereby summarise two presentations.

Primary results of the phase 3 JAVELIN Head & Neck 100 trial: avelumab plus chemoradiotherapy (CRT) followed by avelumab maintenance vs CRT in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA SCCHN)

The JAVELIN trial was presented by Ezra Cohen from the Moore Cancer Center in La Jolla. Avelumab is an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor that has proven anti-tumor activity in the treatment of recurrent and/or metastatic SCCHN with an acceptable safety profile [1-3].

The randomized, placebo-controlled, double-blind phase III trial included newly histologically diagnosed treatment naïve patients with high-risk LA SCCHN (N=697). Patients were randomized 1:1 to an experimental arm (N=350) receiving Avelumab (10 mg/kg) for 1-week in a lead-in phase followed by the CRT phase, delivering IMRT (70 Gy in 35 fractions over 7 weeks applying 1 fraction/day and 5 fractions/weeks) with 3 cycles of concomitant cisplatin (100 mg/m³) and the addition of Avelumab (10 mg/kg Q2W), followed by a maintenance phase of 12 months with Avelumab (10 mg/kg Q2W). The other half (N=347), included in the standard arm, received the standard of care [4], meaning the same procedure as above but replacing Avelumab by placebo. In the interim analysis the results crossed the futility criteria and the trial was therefore stopped early. PFS as primary endpoint was not reached in both arms but the results of the experimental arm could not improve PFS (HR 1.21, CI 0.93-1.57, p=0.92) as well as the secondary endpoint OS (HR 1.31, CI 0.9-1.85, p=0.94). Exploratory analyses favored Avelumab only in patients with high PD-L1. Baseline characteristics were balanced between the groups and overall response rates did not differ (ORR 0.95, CI 0.66-1.35, p=0.62). In the experimental arm grade 3/4 AE were slightly increased (N=66/14 vs. N= 63/11) as well as infusion and immuno-related AEs (N=22 vs. N=3 respectively N=35 vs. N=26) with thyroid disorders as main immuno-related AE. The discontinuation rates though were comparable as the safety overview in total.

Conclusion: Avelumab could not improve PFS and OS. High-dose cisplatin-based CRT remains the standard of care for LA SCCHN. Subgroup data shows that Avelumab

is of benefit in high PD-L1 tumors, but this needs to be further explored and validated.

Performance of dual p16 and HPV testing for determining prognosis in cancer of the oropharynx, the EPIC-OPC Study

THE EPIC-OPC study was presented by Miren Taberna from the Catalan Institute of Oncology in Barcelona.

Patients with HPV-related oropharynx cancer (OPC) are known to have better outcome and 59% reduction of death [5]. For HPV detection, the expression of the surrogate marker p16 by IHC is most often used, as recommended by the guidelines from the College of American Pathologists, and defines the OPC TNM staging [6-8]. However, double testing of p16 and HPV-DNA via PCR has a better diagnostic accuracy and prognostic value. So far, the subset of p16+/HPV- OPC patients and their prognosis remains unclear. The aim was to clarify the proportion, determinants and prognosis of OPC patients that are p16+/HPV- in an international, multicentric study. Thirteen cohorts of OPC patients were retrospectively analyzed for OPC-specific, overall and disease-free survival as well as the distribution of p16+/HPV- discordance.

About 1/3 in the p16+/HPV+ group were non-smokers. In Toronto, Canada, more than 2/3 of p16+ patients were also HPV+, while in Barcelona, Spain, only 1/3 of p16+ patients were also HPV+. The 5-year overall survival was significantly better for p16+/HPV+ patients (HR 0.25, CI 0.22-0.28) compared to both p16+/HPV- (HR 0.65, CI 0.53-0.79) and p16-/HPV+ patients (HR 0.64, CI 0.54-0.76), whose outcome was similar. OPC patients with double negative p16 and HPV had the worst outcome, as expected. The 5-year disease-free survival and the 5-year OPC-specific cumulative hazard of death were likewise.

Conclusion: p16-/HPV+ and p16+/HPV- patients have significantly worse survival than p16+/HPV+ OPC patients. Up to 1/3 of OPC patients would be incorrectly classified in the 8th edition of the TNM by using p16 IHC staining alone. This subset of patients would be potentially undertreated if CRT was de-escalated.

Acknowledgements

I would like to thank SAKK YOA for the opportunity of the scholarship and my mentor Francesca Caparrotti for her support.

References

1. Gulley JL, Rajan A, Spigel DR, et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIN Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 18: 599-610, 2017.
2. Keilholz U, Mehnert JM, Bauer S, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic melanoma: phase 1b results from the JAVELIN Solid Tumor trial. *J Immunother Cancer* 7: 12, 2019.

3. Hassan R, Thomas A, Nemunaitis JJ, et al. Efficacy and Safety of Avelumab Treatment in Patients With Advanced Unresectable Mesothelioma: Phase 1b Results From the JAVELIN Solid Tumor Trial. *JAMA Oncol* 5: 351-357, 2019.
4. Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, et al. Head and Neck Cancers, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 18: 873-898, 2020.
5. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 92: 709-720, 2000.
6. Rietbergen MM, Brakenhoff RH, Bloemena E, et al. Human papillomavirus detection and comorbidity: critical issues in selection of patients with oropharyngeal cancer for treatment De-escalation trials. *Ann Oncol* 24: 2740-2745, 2013.
7. Lewis JS, Jr, Beadle B, Bishop JA, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline From the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 142: 559-597, 2018.
8. Prigge ES, Arbyn M, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16(INK4a) immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 140: 1186-1198, 2017.

ESMO Highlights 2020: Head and Neck Cancer

Authors: **Angela Fischer Maranta**¹, Sacha Rothschild²

¹ Department of Oncology and Hematology, Cantonal Hospital Graubünden, Chur, Switzerland

² Department of Oncology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have shown efficacy in the treatment of recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) and are a new standard of care (SOC) [1, 2]. Numerous studies investigate the benefit of ICI in the curative setting in the context of definitive combined radio-chemotherapy (RCT) as well as in the neoadjuvant and adjuvant situation. The results of these studies are awaited with great hope. Unfortunately, these expectations were not met in ESMO 2020 with the presentation of two randomized studies.

In the JAVELIN Head & Neck 100 trial [3] 697 patients with previously untreated high-risk locally advanced (LA) SCCHN were randomized to avelumab or placebo in combination with SOC cisplatin-based RCT. RCT consisted of intensity-modulated radiotherapy (IMRT, 70Gy/35 fractions) and 3 cycles of cisplatin 100 mg/m² q3w followed by 12 months of avelumab or placebo. The primary endpoint progression free survival (PFS) was not met. Median PFS was not reached in both arms with a hazard ratio (HR) of 1.21 (p = 0.92). The trial was unblinded at the first planned interim analysis due to futility. The secondary endpoint

overall survival (OS) showed no benefit from avelumab, either. The reason for this unexpected result is not clear. Patients with PD-L1 expression ≥25% had a trend towards better PFS. This might be a population worthwhile focusing on in future trials with ICIs in the curative setting.

The PembroRad trial [4] compared pembrolizumab (200 mg q3w, 3 cycles) to cetuximab (400 mg/m² loading dose followed by 250 mg/m² weekly) administered concomitantly with IMRT (69.96 Gy/33 fractions) in 133 patients with unresected LA-SCCHN unfit to receive high-dose cisplatin. Unlike the JAVELIN 100 study patients did not receive adjuvant pembrolizumab. The primary endpoint of loco-regional control (LRC) at 15 months did not show a statistically significant difference (cetuximab-RT 59%, pembrolizumab-RT 60%, OR 1.05, p=0.91). The secondary endpoint OS did not show a significant difference either (OS at 2 years: cetuximab-RT 55%, pembrolizumab-RT 62%). There were significantly more adverse events (AE) ≥ grade 3 in the cetuximab arm, mainly skin and mucosal toxicities. Even though LRC and OS did not differ significantly, the conclusion that pembrolizumab is non-inferior to cetuximab cannot be drawn, as the trial was designed to show superiority for pembrolizumab. So far, no data for PD-L1 expression have been presented. As with the JAVELIN trial, the reasons for the disappointing results are unclear. It was speculated that concomitant RT could play a detrimental role by destructing tumor-specific T cells and changing the tumor microenvironment. It remains unclear, whether biomarker selection might improve the outcome.

While the results of ICIs combined with definitive (chemo-) RT were disappointing, the phase I/IIa IMCISION trial [5] showed promising data for neoadjuvant ICIs. Of 32 patients with T2-4 N0-3 SCCHN, 6 received nivolumab 240 mg at week 1 and 3 and 26 received nivolumab 240 mg plus ipilimumab 1 mg/kg at week 1 and Nivolumab 240 mg at week 3 followed by tumor resection at week 5. 31% of patients had a (near) complete pathological response in the surgical specimen. SOC surgery was never delayed due to immune-related AE. After a median follow-up of 14 months, none of the patients had a relapse. As this is a phase I/IIa study, it remains to be seen, whether these promising results can be confirmed in a phase III study.

References

1. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 375: 1856-1867, 2016. doi:10.1056/NEJMoa1602252.
2. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 394:1915-1928, 2019. doi:10.1016/S0140-6736(19)32591-7.

3. Cohen EE, Ferris RL, Psyrri A, et al. 9100 Primary results of the phase III JAVELIN head & neck 100 trial: Avelumab plus chemoradiotherapy (CRT) followed by avelumab maintenance vs CRT in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA SCCHN). *Ann Oncol* 31: S658, 2020. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.1025.
4. Bourhis J, Sire C, Tao Y, et al. LBA38 Pembrolizumab versus cetuximab, concomitant with radiotherapy (RT) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA-HNSCC): Results of the GORTEC 2015-01 «PembroRad» randomized trial. *Ann Oncol* 31: S1168, 2020. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2268.
5. Zuur L, Vos JL, Elbers JB, et al. LBA40 Neoadjuvant nivolumab and nivolumab plus ipilimumab induce (near-) complete responses in patients with head and neck squamous cell carcinoma: The IMCISION trial. *Ann Oncol* 31: S1169, 2020. doi:10.1016/j.annonc.2020.08.2270.

ESMO Highlights 2020 – Breast cancer

Authors: Dr. **Aikaterini Liapi**, Oncology Department, CHUV, Lausanne; Prof. Dr. med. Miklos Pless, Tumorzentrum, Kantonsspital Winterthur

This year's ESMO meeting brought new data regarding the treatment of breast cancer. Several chosen abstracts will be discussed in this short review.

Metastatic Breast Cancer

Aditya Bardia presented first results of the ASCENT trial [1] in this year's ESMO meeting. In this phase III trial, pretreated patients with metastatic triple negative breast cancer (mTNBC) were randomized to receive either Sacituzumab Govitecan (SG), an anti-Trop-2 antibody coupled to SN-38, or single agent chemotherapy of physician's choice. Eligible patients should have received at least 2 prior lines of standard chemotherapy. The trial met its primary endpoint, progression free survival (PFS), in patients without brain metastases (5.6 vs 1.7 months). A benefit on overall survival (OS), predefined as a secondary endpoint, was also observed (mOS 12.1 months with SG vs. 6.7 months with TPC (HR 0.48; $p < 0.0001$).

In conclusion, this is the first phase III trial to demonstrate significant improvement efficacy with the first in class antibody conjugated drug, SG versus chemotherapy, in patients with pretreated mTNBC. SG is approved as a third-line treatment for patients with mTNBC under the FDA's Accelerated Approval Program.

Early and locally advanced Breast Cancer

Nadia Harbeck presented the primary results of the IMpassion 031 trial [2]. In this phase III trial, patients

with previously untreated stage II–III histologically documented TNBC were randomly assigned to receive neoadjuvant nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy plus atezolizumab or placebo. Co-primary endpoints were pathological complete response (pCR) in the intention to treat (ITT) and PD-L1-positive populations. The addition of atezolizumab was related with a significant increase in the rate of pCR in the ITT population (57.6% vs. 41.1%). The pCR benefit was observed in all clinically important subgroups, including patients with PD-L1-negative status. These results are in alignment with KEYNOTE-522 [3], which showed improvement in pCR with pembrolizumab plus chemotherapy in both PD-L1-positive and PD-L1-negative patients. However, two smaller studies, NeoTRIPaPDL1 [4] and GeparNuevo [5], failed to show significant pCR improvements with the addition of PD-L1 inhibitors to chemotherapy in patients with early TNBC. These differences are probably related to different trial designs.

Based on the activity of CDK4/6 inhibitors in the metastatic setting, monarchE [6] and PALLAS [7] trials of adjuvant abemaciclib and palbociclib, respectively, in hormone receptor-positive (HR+), HER2-negative (HER2-), early-stage breast cancer, were presented in this year's ESMO meeting, showing contrasting results. Both used invasive disease-free survival (iDFS) as the primary endpoint. The PALLAS study compared palbociclib plus standard adjuvant endocrine therapy (ET) to standard adjuvant ET alone in 5.794 patients with HR+/HER2-early breast cancer stage II-III. At a median follow-up of 23.7 months, no significant difference in 3-year iDFS was observed between the arms.

The international phase 3 monarchE study included 5.637 patients with HR+/HER2- early breast cancer with clinical and/or pathological risk factors putting them at high risk for relapse. The trial met its primary endpoint with 25% reduction in recurrence with the first two years, when abemaciclib was added to ET versus ET alone. The different outcomes could be related either to the different patient populations or to the high rate of discontinuation in PALLAS.

In conclusion, this year's ESMO brought SG, a new powerful drug into play for mTNBC, and neoadjuvant atezolizumab has clear activity in TNBC. Further follow-up will clarify the role of CDK4/6 inhibitors as an adjuvant treatment in patients with HR+/HER2- breast cancer.

References

1. Bardia A et al. Abstract LBA17, ESMO 2020.
2. Mittendorf EA, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 396: 1090-1100, 2020.

3. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early triple negative breast cancer. *N Engl J Med* 382: 810–821, 2020.
4. Bianchini G, et al. Abstract LBA 13, ESMO 2020.
5. Loibl S, et al. A randomized phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol* 30: 1279–1288, 2019.
6. Johnston S, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 38: 3987–3998, 2020.
7. Mayer E, et al. Abstract LBA12, ESMO 2020.

Highlights of ESMO 2020 – Genitourinary Cancer

Author: **David C. Müller**, Clinic for Urology, University Hospital Basel

Mentor: Richard Cathomas, Department of Oncology, Cantonal Hospital Graubünden, Chur

Improved OS in a subset of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients treated with Olaparib

Abstract 610 O (De Bono et al.): Final overall survival (OS) analysis of PROfound: Olaparib vs. physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) gene alterations.

PROfound is a randomized, open-label, phase 3 trial evaluating the PARP inhibitor Olaparib in men with mCRPC who had disease progression while receiving a novel hormonal agent (NHA) (e.g., enzalutamide or abiraterone). The requirement for inclusion was a mutation in an HRR DNA-damage repair pathway-related gene (NGS by Foundation one). It is the first randomized phase 3 trial evaluating a therapy targeting a molecularly identified alteration in prostate cancer and the first application of the concept of synthetic lethality in genitourinary cancer. The primary endpoint rPFS has been reported in 2019 [1], the authors now presented the final OS results.

OS was significantly improved with olaparib for patients in cohort A, i.e., patients with BRCA1/2 or ATM mutation. Median OS benefit was 19.1 vs. 14.7 months, HR: 0.69 (95% CI: 0.50–0.97; $p=0.0175$). Patients with other HRR associated gene mutations did not show a survival benefit. The main side effects of olaparib were anemia, mild nausea and fatigue.

Key points regarding this trial are a high rate of cross over from the control arm to the intervention arm (66%), and

a possible undertreatment in the control group: Patients in the control group received another NHA, which is known to have impaired efficacy after prior progression to an NHA [2]. However, Olaparib appears to be a valid therapy option for mCRPC patients with BRCA2 or BRCA1 mutations.

Effective new first-line therapy option in advanced renal cell carcinoma (RCC)

Abstract 696 O (Choueiri et al.): Nivolumab + cabozantinib (NIVO + CABO) vs. sunitinib in first-line treatment for aRCC: first results from the randomized phase 3 CheckMate 9ER trial.

Patients included had previously untreated advanced or metastatic clear cell RCC. All IMDC prognostic risk groups were included. Around 70% of patients underwent prior nephrectomy. Of note, the CABO dosage was 40 mg/day (60 mg/d are standard).

PFS and OS were both significantly better in the intervention arm. Median PFS: 16.6 vs. 8.3 months, HR: 0.51 (95% CI: 0.41 – 0.64; $p=0.0001$). All subgroups benefited. OS: not reached (both arms), HR: 0.60 (95% CI: 0.40 – 0.89; $p=0.001$). Objective response and best overall response were also superior in the combination arm. Adverse events were similar in both groups, with a slightly increased hepatic-toxicity in the intervention arm. Nevertheless, >50% of patients had further CABO dose reduction.

These results show a clear, well tolerable, benefit of NIVO+CABO vs. sunitinib. Yet, the exact impact on the change of practice remains unclear. Recently published studies showed similar results comparing combinations of immunotherapeutic agents vs. sunitinib [3, 4]. The three studies differ in patient characteristics, especially regarding prognostic risk groups. Moreover, the OS follow-up interval ranges from 10 to 42 months. Despite a current direct comparison being immature, the following therapy options appear to emerge:

- i. IO-TKI combination: for aggressive, quickly progressing symptomatic high volume disease
- ii. IO-IO combination: QoL improves, no TKI-related long-term toxicity
- iii. TKI mono or active surveillance remain options for IMDC favorable patients.

References

1. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 382: 2091–2102, 2020. doi:10.1056/NEJMoa1911440.
2. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol* 20: 1730–1739, 2019. doi:10.1016/S1470-2045(19)30688-6.

3. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 378: 1277-1290, 2018. doi:10.1056/NEJMoa1712126.
4. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 380: 1116-1127, 2019. doi:10.1056/NEJMoa1816714.

Review paper ESMO 2020 Highlights-Gynecological Cancer

Authors: **Tibor Zwimpfer**, University Hospital Basel,
Khalil Zaman, University Hospital Lausanne

This year's ESMO congress provided eagerly anticipated results of new therapies in gynecological cancer. Here, we will present you three relevant studies focused on innovative treatment.

Endometrial Cancer (EC): NSGO PALEO/ENGOT-EN3 Trial

Currently, there is no standard second line treatment for EC according to ESMO-ESGO-ESTRO EC Guidelines 2017. Endocrine therapy is a reasonable alternative, however, objective response rate (ORR) in aromatase inhibitor monotherapy was <10% in phase II studies. In ER+/HER2- breast cancer the combination of letrozole (L) with the CDK4/6 inhibitor palbociclib (PC) was superior to L alone in terms of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) [1]. The majority of EC express estrogenic receptor (ER) and have a high Cyclin A expression, both targets of PC.

In this phase II trial the combination of PC with L was compared to L + placebo in patients with advanced or recurrent EC expressing ER $\geq 10\%$. Overall, 73 patients were randomised 1:1. The primary endpoint (PE) was achieved with a clinically meaningful improvement in PFS of 5.3 months (m) in the PC + L arm (3.0 vs. 8.3 m). Despite a similar quality of life in both arms, there was a relatively high rate of PC dose reduction in 36% and treatment interruptions in 25%. A possible explanation may be the age of the population (median 68.5 years) and prior lines of therapy (53% = 1 and 33% > 2).

These promising results are already appealing for the clinic, even if a phase III validation trial should be considered. Other alternatives for the cutoff of ER expression and the choice of the endocrine therapy (aromatase inhibitors vs. progestin or tamoxifen) merit future investigations.

Cervical Cancer (CC): innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 Trial

Standard therapies for previously treated and recurrent/metastatic CC generally result in limited ORR, barely reaching 20% with a median OS ranging from 6.0 to 9.4 m [2-9]. Tisotumab vedotin (TV) is a new generation antibody-drug conjugate (ADC) targeting tissue factor (TF), which is expressed on CC and can promote tumor growth, angiogenesis, and metastases [10-12]. Membrane TF expression is associated with metastasis formation and the FIGO clinical stage of CC [12].

In this phase II trial, 101 patients with previously treated recurrent or metastatic CC were given TV 2 mg/kg i.v. q3w (as 2nd or 3rd line). TV showed an ORR of 24% (7% complete response), a median PFS of 4.2 m and OS of 12.1 m. The median duration of response (mDOR) was 8.3 m. Membrane TF expression level had no impact on the response rate.

In conclusion, TV showed promising results in CC, especially with a relatively long mDOR. This treatment is part of a new generation of treatments, ADCs, that already demonstrated some impressive results in other cancers, as trastuzumab-emtansine, trastuzumab-deruxtecan, sacituzumab govitecan in breast cancer or mirvetuximab soravtansine in ovarian cancer.

Ovarian Cancer: IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39

ORR to anti PD1/PD-L1 monotherapy is limited (8-20%) in recurrent ovarian cancer (OC). OC is a VEGF-driven tumor, susceptible to both the anti-angiogenic and immunomodulatory properties of bevacizumab (Bev). VEGF inhibition may promote T-cell infiltration into the tumor and trigger an anti-tumor immune response [13, 14]. Chemotherapy (CT) can also be immunogenic. This provided the rationale for combining atezolizumab (AZ), a PD-L1 inhibitor with Bev and CT. The efficacy of this combined approach has been demonstrated in non-small-cell lung cancer, advanced EC and hepatocellular cancer [15-17].

In this phase III trial the addition of AZ to a first-line platinum-taxane chemotherapy and Bev did not meet its PE. The mPFS was not improved in the intention to treat population or the PD-L1⁺ subgroup. Additionally, no signal of benefit in terms of OS was observed in this first interim analysis. Exploratory analyses in the subgroup with immune cells (IC) expressing PD-L1 $\geq 5\%$ showed a trend favouring AZ.

The negative results of this trial were a surprise and disappointing. Further analyses of the immune biomarkers are needed to better qualify the sub-groups that could potentially benefit from the addition of AZ. The role of BRCA mutations and homologous recombination deficiency also need to be clarified in this setting.

In addition to chemotherapy, endocrine therapy and bevacizumab, new therapies are arriving in gynecological cancer with promising results. Following the data presented above, we can observe that more in depth subpopulation analyses and exploration of biomarkers are needed to find the correct population for a suitable drug. This shows a trend towards personalized medicine in gynaecological cancer.

References

1. Finn RS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 375: 1925-1936, 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1607303.
2. Van den Berg YW, Osanto S, Reitsma PH, Versteeg HH. The relationship between tissue factor and cancer progression: insights from bench and bedside. *Blood* 119: 924-932, 2012. doi: 10.1182/blood-2011-06-317685.
3. Lorusso D, et al. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the CERVIX 1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. *Ann Oncol* 21: 61-66, 2010. doi: 10.1093/annonc/mdp266.
4. Schilder RJ, Blessing J, Cohn DE. Evaluation of gemcitabine in previously treated patients with non-squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 96: 103-107, 2005. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.09.027.
5. Miller DS, Blessing JA, Bodurka DC, et al; Gynecologic Oncology Group. Evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514) as second line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 110: 65-70, 2008. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.03.009.
6. Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P, et al. Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: A Phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 77: 446-449, 2000. doi: 10.1006/gyno.2000.5807.
7. Garcia AA, Blessing JA, Vaccarello L, Roman LD; Gynecologic Oncology Group Study. Phase II clinical trial of docetaxel in refractory squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Clin Oncol* 30: 428-431, 2007. doi: 10.1097/COC.0b013e31803377c8.
8. Monk BJ, Sill MW, Burger RA, et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 27: 1069-1074, 2009. doi: 10.1200/JCO.2008.18.9043.
9. Chung HC, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 37: 1470-1478, 2019. doi: 10.1200/JCO.18.01265.
10. Pan L, Yu Y, Yu M, et al. Expression of flTF and asTF splice variants in various cell strains and tissues. *Mol Med Rep* 19: 2077-2086, 2019. doi: 10.3892/mmr.2019.9843.
11. Cocco E, et al. Expression of tissue factor in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: implications for immunotherapy with hI-con1, a factor VII-IgGfC chimeric protein targeting tissue factor. *BMC Cancer* 11: 263, 2011. doi: 10.1186/1471-2407-11-263.
12. Zhao X, Cheng C, Gou J, et al. Expression of tissue factor in human cervical carcinoma tissue. *Exp Ther Med* 16: 4075-4081, 2018. doi: 10.3892/etm.2018.6723.
13. Perren TJ, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 365: 2484-2496, 2011. doi: 10.1056/NEJMoa1103799. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012 Jan 19;366(3):284.
14. Motz GT, et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors. *Nat Med* 20: 607-615, 2014. doi: 10.1038/nm.3541.
15. Socinski MA, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 378: 2288-2301, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
16. Finn RS et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 382: 1894-1905, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.
17. Makker V, et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 38: 2981-2992, 2020. doi: 10.1200/JCO.19.02627.

Korrespondenz:

Svetlana Strobel, Communication Manager

SAKK Coordinating Center, Effingerstrasse 33, CH-3008 Bern, svetlana.strobel@sakk.ch



SAKK PostAACR

Date: 06.05.2021

Place: virtual

Save the Date and be part at the first Swiss PostAACR Symposium. Nationally renowned speakers and experts in the field will present the data from AACR Annual Meeting, along with their interpretation, to an audience of specialists. The course will be held in a hybrid format.

For more Information please visit www.sakk.ch/events.



Sign up now for the 15th Swiss PostASCO

SAKK organizes an annual event in Switzerland to enable easy access to scientific news and state of the art interpretation of new data. We are looking forward to meeting you for high-level scientific discussions of interesting topics.

Date: June 24, 2021

Place: Stade de Suisse Wankdorf, Bern

Language: English

Course fee: CHF 100.00

More Information: www.sakk.ch/events or
tanja.brauen@sakk.ch

SAKK SEMI-ANNUAL MEETING

May 06 & 07, 2021
fully virtual

Bund bestätigt erstmals Ungleichbehandlung bei Off-Label-Vergütungen

Der Schlussbericht des Bundesamtes für Gesundheit zur Evaluation der Vergütung im Einzelfall zeigt die hohe Bedeutung der Artikel 71a–71d KVV für den raschen Zugang zu lebenswichtigen Medikamenten und bestätigt gleichzeitig, was zahlreiche Onkologen und die Krebsliga seit Jahren bemängeln: Die heutige Situation ist in der Praxis unbefriedigend. Es besteht eine stossende Ungleichbehandlung bei der Kostenübernahme von Off-Label-Medikamenten und der administrative Aufwand für alle beteiligten Akteure ist unverhältnismässig gross.

In kaum einem Fachgebiet werden Therapien so häufig ausserhalb ihrer zugelassenen Indikation eingesetzt wie in der Onkologie: Rund ein Drittel aller erwachsenen Krebsbetroffenen und fast alle Kinder mit Krebs werden in sogenannten Off-Label-Anwendungen behandelt. Mit der rasanten medizinischen Entwicklung und der personalisierten werden Off-Label-Behandlungen weiter stark zunehmen. Der Zugang zu diesen mehrheitlich lebensnotwendigen Therapien ist momentan abhängig davon, ob die obligatorische Grundversicherung der Krankenkasse die Kosten vergütet. Lehnt die Krankenkasse die Übernahme ab, gehen die Kosten, die sich auf mehrere 100'000 Franken belaufen können, aktuell zu Lasten der Patientinnen und Patienten und ihrer Familien – und sind für diese meist unbezahlbar.

Aktuelle gesetzliche Regelung ist veraltet

Sinnvolle Behandlungen dürfen nicht nur denjenigen Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen, welche diese selbst finanzieren können. Deshalb sind die geltenden Art. 71a–71d der Krankenversicherungsverordnung (KVV) im Grundsatz begrüssenswert. Darin ist geregelt, unter welchen Bedingungen Off-Label-Behandlungen über die obligatorische Grundversicherung vergütet werden müssen: Mittels Kostengutsprache kann im Einzelfall für Patientinnen und Patienten mit lebensbedrohlichen Erkrankungen ein nicht zugelassenes oder nicht auf der Spezialitätenliste aufgeführtes Medikament verschrieben werden – sofern ein hoher therapeutischer Nutzen zu erwarten und keine gleichwertige Alternative zugelassen ist. Letztendlich entscheidet dabei aber die Krankenversicherung, ob die Kosten übernommen werden. Die Mehrheit der Kostengutsprache gesuche wird gutgeheissen. Bei den restlichen, mehrheitlich komplexen Fällen, stellen Fachleute aus dem onkologischen Bereich unfaire Ungleichbehandlungen in Bezug auf die Vergütung fest. Hinzu kommt der grosse administrative Aufwand

für alle beteiligten Akteure in der Gesuchstellung und deren Beurteilung. Zudem gelten die Artikel als überholt: Aufgrund der laufend zunehmenden Zahl der Kostengutsprache gesuche kann man längst nicht mehr von einer Ausnahmeregelung sprechen. Letztes Jahr stammte rund die Hälfte der 38'000 erfassten Gesuche um Kostengutsprache aus dem Bereich Onkologie.

Praxisorientierte Massnahmen müssen gesetzlich verankert werden

Die Krebsliga begrüsst deshalb, dass der umfassende Schlussbericht die heutige herausfordernde Situation gut aufgezeigt und konkrete Empfehlungen zur Optimierung formuliert. Die Überarbeitung der Rechtsgrundlage, ein nationales Register inkl. digitaler Plattform zur Einreichung der Gesuche, die Erhöhung der Transparenz und eine zentrale Stelle für die Nutzenbeurteilung von komplexen Fällen lassen hoffen, dass sich die Zugangsgerechtigkeit in der Schweiz massgeblich verbessert. Für Krebspatientinnen und -patienten und ihren Angehörigen ist es zentral, dass die Vergütung und damit der Zugang zur lebensnotwendigen Behandlung fair, zeitgerecht und verbindlich geregelt ist.

Schlussbericht

Bundesamt für Gesundheit: Schlussprodukte der Evaluation der Vergütung von Arzneimitteln im Einzelfall nach den Artikeln 71a–71d KVV

Projekt «Empfehlungsliste»

Das Projekt unter der Leitung der Krebsliga Schweiz nimmt sich alten Medikamenten an, die nicht mehr patentgeschützt sind und die wissenschaftlich erwiesen einen therapeutischen Fortschritt im «Off-Label-Use» (Art. 71a KVV) versprechen. Bei gewissen Medikamenten akzeptieren die Krankenkassen die Vergütungsanträge in (fast) allen Fällen. Ziel ist es, eine Liste dieser Medikamente zu erstellen und einen vereinfachten Prozess für Vergütungsanträge zu entwickeln. Während der Arbeitssitzungen einigten sich die beteiligten Parteien auf eine Liste von Medikamenten. Diese Liste muss noch von den am Projekt teilnehmenden Krankenkassen formell validiert werden. Ein digitalisiertes Verfahren wird nun implementiert, um das Pilotprojekt Anfang 2021 starten zu können.

*Dr. sc. oec. Dimitri Kobler
Wissenschaftlicher Mitarbeiter Kosten & Vergütung
dimitri.kobler@krebssliga.ch*

La Confédération confirme pour la première fois l'inégalité de traitement dans les remboursements «off-label»

Le rapport final de l'Office fédéral de la santé publique «Évaluation de la prise en charge de médicaments dans des cas particuliers» souligne l'importance des articles 71a–71d OAMal pour un accès rapide à des médicaments vitaux et confirme en même temps ce que de nombreux oncologues ainsi que la Ligue contre le cancer critiquent depuis des années: dans la pratique, la situation actuelle est insatisfaisante. Il existe une inégalité de traitement choquante dans la prise en charge des coûts des médicaments utilisés hors étiquette et la charge administrative est disproportionnée pour tous les acteurs concernés.

Il y a peu de domaines dans lesquels les traitements sont aussi souvent utilisés en dehors de l'indication autorisée qu'en oncologie: environ un tiers des adultes et presque tous les enfants atteints d'un cancer sont soignés off-label. L'accélération du progrès médical et la personnalisation des traitements vont encore multiplier les utilisations hors étiquette. Actuellement, l'accès à ces traitements, pour la plupart vitaux, dépend de leur prise en charge par l'assurance de base des caisses-maladie. Si la caisse-maladie refuse la prise en charge, les coûts, qui peuvent se monter à plusieurs centaines de milliers de francs, sont actuellement à la charge des patient-e-s et de leurs familles, donc hors de portée pour la plupart des personnes concernées.

La législation en vigueur est dépassée

Il n'est pas admissible que des traitements judicieux ne soient accessibles qu'aux patient-e-s qui peuvent les financer eux-mêmes. Les articles actuellement en vigueur 71a–71d de l'Ordonnance sur l'assurance-maladie (OAMal) sont donc en principe positifs. Ils règlent dans quelles conditions les traitements utilisés pour d'autres indications que celles autorisées doivent être pris en charge par l'assurance de base: par le biais d'une demande de prise en charge des coûts, il est possible, dans des cas particuliers, de prescrire à un-e patient-e atteint-e d'une maladie susceptible d'être mortelle, un médicament qui ne dispose pas de l'autorisation correspondante ou qui n'est pas inscrit dans la liste des spécialités, pour autant qu'un bénéfice thérapeutique élevé soit attendu et qu'il n'existe pas d'autre traitement efficace autorisé. Mais au bout du compte, c'est l'assurance-maladie qui décide de prendre en charge les coûts ou non. La plupart des demandes de prise en charge sont acceptées. Pour les autres cas, en général complexes, les spécialistes du domaine de l'oncologie constatent des inégalités de traitement injustes pour ce qui est de la prise en charge. Par ailleurs, la charge admi-

nistrative est lourde pour tous les acteurs impliqués dans le dépôt de la demande et son évaluation. En outre, les articles de l'ordonnance sont considérés comme dépassés: vu la croissance régulière du nombre de demandes de prise en charge, on ne peut plus parler d'une règle d'exception pour des cas particuliers. L'année dernière, environ la moitié des 38 000 demandes de prise en charge soumises provenaient du domaine de l'oncologie.

Ancrer dans la loi des mesures orientées vers la pratique

Par conséquent, la Ligue contre le cancer salue le fait que le rapport final détaillé fasse bien état des enjeux de la situation actuelle et formule des recommandations concrètes pour l'améliorer. Le remaniement des bases légales, un registre national comprenant une plateforme numérique pour le dépôt des demandes, l'amélioration de la transparence et une agence centralisée pour l'évaluation du bénéfice dans les cas complexes permettent d'espérer que l'égalité d'accès s'améliore nettement en Suisse. Pour les patient-e-s atteint-e-s d'un cancer et leurs proches, il est crucial que la prise en charge et donc l'accès aux traitements vitaux soit réglée de manière contraignante en assurant l'égalité et la rapidité des décisions.

Rapport final

Office fédéral de la santé publique: résultats de l'évaluation de la prise en charge de médicaments dans des cas particuliers selon les articles 71a–71d OAMal

Projet «Empfehlungsliste»

Le projet, mené par la Ligue suisse contre le cancer, s'intéresse aux anciens médicaments qui ne sont plus protégés par un brevet et pour lesquels l'évidence scientifique quant au bénéfice thérapeutique du traitement «off-label» est établie (art. 71a OAMal). Pour certains médicaments, les assurances maladie acceptent les demandes de remboursement dans (presque) tous les cas. L'objectif est d'établir une liste de ces médicaments et de mettre en place un processus simplifié de demande de remboursement. Lors des séances de travail, les parties concernées se sont entendues sur une liste de médicaments. Cette dernière devra encore être validée formellement par les assurances maladie qui participeront au projet. Un processus numérisé est en développement afin de lancer le projet pilote début 2021.

*Dr. sc. oec. Dimitri Kobler
Collaborateur scientifique Coûts & Remboursements
dimitri.kobler@krebsliga.ch*



krebsliga schweiz
ligue suisse contre le cancer
lega svizzera contro il cancro

Robert Wenner Award 2021 of the Swiss Cancer League Award sum: 80 000 francs

Deadline: 15 June 2021

The Robert Wenner Award recognizes excellence in cancer research with a prize sum of 80 000 francs deriving from the legacy of Robert Wenner, late gynecologist from Basel. Cancer related research work from any area (basic, clinical, epidemiological, psychosocial research) can be submitted. Candidates for the award will be evaluated by the **Scientific Committee**.

Eligibility

Applicants under the age of 45 are eligible to apply. Research work carried out by Swiss citizens abroad or by non-Swiss applicants, who have carried out a majority of their work in Switzerland, will also be considered. The applicant must have made a contribution to cancer research, care or control.

Application

The complete application must be submitted online on or before **15 June 2021**. The **Grant Application Portal (GAP)** provides guidance through the application procedure, see: gap.swisscancer.ch

Required Documents

- Recommendation letter from the head of the candidate's research institution stating the motivation for nomination
- Curriculum vitae and other information regarding the applicant's career
- Description of the contribution and its importance for cancer research, care or control
- Published work and/or manuscripts (maximum of 10)

Scientific Office, Swiss Cancer League, Effingerstrasse 40, PO Box, 3001 Berne
Questions? - phone +41 31 389 93 63, scientific-office@swisscancer.ch



Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz *Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer*

**Melden Sie sich jetzt für folgende Weiterbildungen an:
*Inscrivez-vous dès maintenant aux formations suivantes :***

- Kommunikationstraining / *Formation Mieux communiquer / Migliorare la comunicazione*
- Kommunikationstraining für pädiatrische Onkologen und Onkologiepflegende
- CAS in Grundlagen der Psychoonkologie (Workshops aus dem CAS können auch einzeln besucht werden)



krebsliga.ch/weiterbildung
liguecancer.ch/formationcontinue



krebsliga schweiz
ligue suisse contre le cancer
lega svizzera contro il cancro

A Newborn with massive unilateral Exophtalmos

L. Knorn, S. Kaempfen, N.X. von der Weid

University Children's Hospital of Basel UKBB
Departments of Neonatology and Hemato-Oncology

Abstract

Case report of a newborn with an orbital tumor. After spontaneous birth, a massive protrusio bulbi on the left side was observed. Cranial MRI showed a large cystic-solid tumor displacing the bulbous and a teratoma was suspected. Primary puncture and decompression of the cyst was performed on the first day of life. On the 3rd day of life, the tumor was completely resected, preserving the bulbous. Histologically a mature cystic teratoma was confirmed.

Key words: orbital tumor, teratoma, pathology, congenital tumor.

Introduction

Teratomas are the most common intracranial tumors in newborns [1], however localization in the orbit is very rare, representing only 0.8% of all teratomas in childhood [2]. Etymologically derived from the Greek «teras», the word teratoma literally means «monster», referring to the abnormal growth and appearance of these tumors. They

consist of all three germinal layers and are mostly well differentiated and benign [3, 4]. In the literature, exenteration of the orbit as primary therapy is reported in individual case reports, but is rather realized only after complications such as exposure keratopathy and perforation [5-7]. In our case as also described in literature [8], the teratoma could be removed in order to preserve the bulb.

Case report

A female baby was born at term, after an uneventful pregnancy, by vaginal delivery. The girl was the fourth child of non-consanguine parents of Tunisian origin, with an unremarkable family history, born appropriate for gestational age (birth weight 3290g (P26), length 49cm (P14), head circumference 35cm (P41)). Antenatal check-ups including a last 3D-ultrasound at 30 weeks of gestation were unremarkable. At birth, a massive protrusio bulbi on the left side was present (Fig. 1).

The girl was transferred to the Neonatal Intensive Care unit (NICU) of our hospital for further investigations after



Fig. 1. Baby at birth: massive protrusio bulbi and marked chemosis.

bonding with the mother. Ophthalmological examination revealed a left proptosis with a massive dislocation of the eyeball out of the orbit and marked chemosis. A partially cystic intra-orbital mass with consecutive elongation and displacement of the optic nerve in medial direction was detected by ultrasound.

Also in the first day of life, magnetic resonance imaging showed a partly cystic, partly solid intra-orbital mass displacing the optic nerve, the vessels and the bulbus (Fig. 2). The orbital volume was enlarged and the orbital wall was scalloped. Further imaging studies for staging purposes including in-depth clinical examination, echocardiography, abdominal ultrasound and chest x-ray were normal.

To relieve this extreme displacement, orbital decompression was performed via a trans-conjunctival approach immediately after the MRI. Eight millilitres of an amber coloured liquid were punctured. After the procedure,

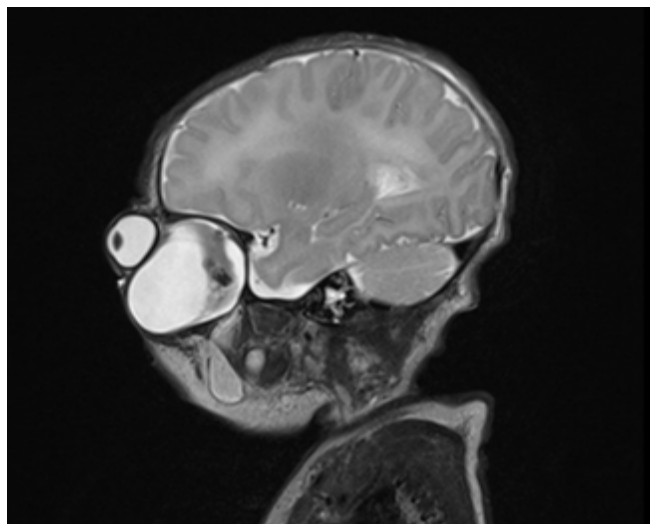


Fig. 2. Radiological findings.

the bulbus was located orthotopically and the left pupil showed reaction to light exposure. Cytologically, a cell population positive for the pancytokeratin marker CK22 was found, suggesting epithelial cells. Their origin remained initially unclear, but this finding was compatible with the presence of a teratoma and made a glial lesion unlikely. The positive finding of beta trace protein confirmed the occurrence of CSF in the punctured fluid.

On the 2nd day of life, fundoscopy revealed a bilateral central vein occlusion with intra-retinal flame haemorrhages. MRI angiography could exclude sinus venous thrombosis. Intubation and sedation of the baby were required for appropriate pain management.

Following an interdisciplinary discussion involving colleagues from maxillofacial surgery, paediatric neurosurgery, neonatology and paediatric oncology, a tumor resection attempting to preserve the bulbus was planned for the third day of life. A small fronto-orbito-zygomatic approach was used to access the orbit with the aid of neuronavigation (Brianlab, München, Germany). After ultrasound imaging of the cyst and bulbus, the cyst was released while protecting the eye muscles. In the absence of a caudal view, the cyst had to be opened and could then be dissected caudally. The intraoperative histological examination confirmed the suspicion of a mature teratoma and the lesion could be macroscopically completely removed. The eroded and enlarged orbital bone was reconstructed using autologous bone replacement gained from a small frontal craniotomy in order to avoid enophthalmos in the future. Subsequently, the lateral orbital rim was repositioned; the craniotomy piece was fixed with resorbable plates and screws, the temporal muscle reinserted, and the skin was closed in ordinary fashion using resorbable sutures.

In the postoperative MRI, no residual tumor was seen. The baby showed a rapid clinical recovery, while the peri- and postoperative blood loss were minimal and no blood transfusions needed. Postoperative lid swelling was regressive under application of steroid eye drops. Lid opening was possible spontaneously, allowing occlusion therapy to be started to avoid amblyopia. The patient was discharged home on the 10th postoperative day with analgesics and topical steroid therapy which could be stopped after 2 weeks.

Histopathological findings

Macroscopically, a predominantly cystic lesion of 15x29x15 millimetres was observed. Microscopically (Fig. 3), the tumor consisted of partly compact collagenous tissue, parts of fatty tissue, as well as parts of a cyst, lined with a multi-layered, not-keratinizing squamous epithelium. Furthermore, smaller cysts lined with plexus choroideus or gastrointestinal epithelium with multiple goblet cells and strongly PAS positive secretion were

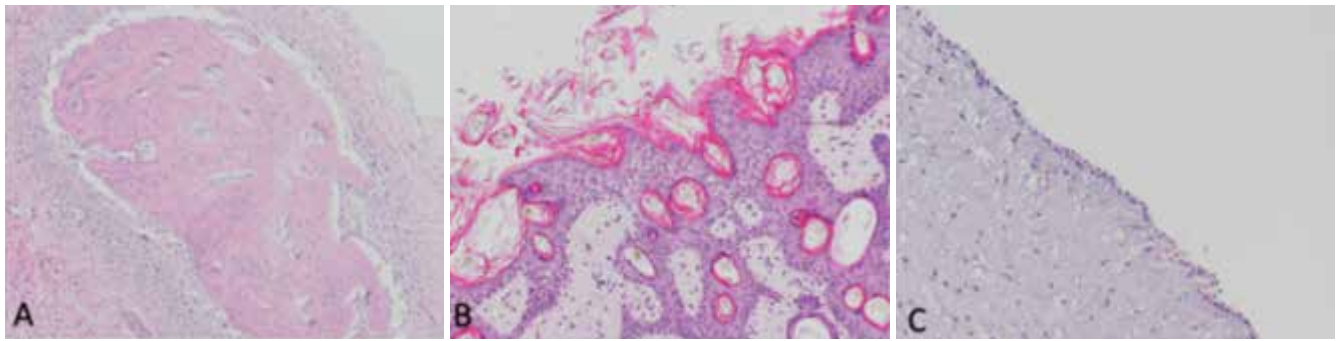


Fig. 3. Histology, showing tissues from all three germinal layers: A. Mature bone tissue; B. Mature keratinizing squamous epithelium with mature adnexal structure; C. Cyst lined with not-keratinizing multi-layered epithelium.

present. Lymphocytic infiltration was found in the surrounding stromal tissue. In addition, bone tissue, musculature and cartilage were found. Immature neural or yolk-sac tumor structures were not found. There was no clear-cut positivity for AFP, Glypikan 3 was negative. The diagnosis of a mature cystic teratoma, G0 according to Gonzales-Crussi was made [9].

Biomarkers

Alpha fetoprotein (AFP) is generally considered as a valuable diagnostic and prognostic marker in pediatric germ cell tumors [10]. In our case, AFP at diagnosis was high but in the normal range for a newborn (11'394 kIU/L). In the follow-up, AFP levels continuously decreased as expected, with a control at 4 months of age showing a level of 70.3 kIU/L. Beta-HCG was always in the normal range (<0.8 IU/L), also pointing towards the benign nature of this germ cell tumor.

Follow-up

Six months postoperatively, a slight regression of the palsy of the 6th cranial nerve was observed. There was residual asymmetry of the lid fissure and minimal anisocoria with relative mydriasis of the left pupil with preserved reflex to light exposure. The baby fixed the left lateral field and could move her left eye over the midline. The visual acuity equivalent was symmetrical. The occlusion trial found a good acceptance. Amblyopia could not be definitely ruled out, but a large refractive asymmetry was considered unlikely to develop. The fronto-temporal skin incision had completely healed, the resected frontal bone piece and the craniotomy showed very good ossification, leading to an overall good cosmetic result (Fig. 4). At one year, there was still a slight limitation in the lateral and upwards movements of the left eye; refraction values were borderline. A correction with glasses was considered not necessary and binocular vision seemed likely. MRI follow-ups (at 12 and 18 months) showed no tumour recurrence.



Fig. 4. Clinical picture 10 months after surgery.

Discussion and Conclusion

This case report describes a newborn with a huge mature intra-orbital teratoma, which could be removed in toto with preservation of the eye. Therapy of mature teratomas is primarily surgical due to their benign histology but potentially rapid local growth. Interestingly, in our case but also in another case report [6], the huge protrusio bulbi was not suspected prenatally. In both cases, the last antenatal ultrasound was performed routinely around the 30th week of pregnancy and showed no anomaly; this points out the fact that these lesions can grow massively during the third trimester.

Radical surgery is curative but may have significant complications [7]. First, oculomotor nerve palsies may ensue, as in our case, but are usually transient. Nevertheless, they must be recognized, so that occlusion therapy of the healthy eye can be started early to avoid future amblyopia. Second, optic nerve compression (through the mass effect) or lesion (during surgery) may lead to vision impairment. It is therefore critical to implement tight ophthalmological follow-up to detect asymmetry in the visual acuity. Further complications of bulbus-saving surgery are described in the literature such as diplopia, bony defects and facial growth disorders, among others [8]. Close interdisciplinary collaboration between ophthalmologists, neurosurgeons and maxillofacial surgeons with specific pediatric surgical expertise, is mandatory in order to achieve the best results in terms of long-term oncological control as well as quality of life.

References

1. Isaacs H Jr. I. Perinatal brain tumors: a review of 250 cases. *Pediatr Neurol* 27: 249-261, 2002.
2. Gunalp I, Gunduz K. Cystic lesions of the orbit. *Int Ophthalmol* 20: 273-277, 1996.
3. Tapper D, Lack EE. Teratomas in infancy and childhood. A 54-year experience at the Children's Hospital Medical Center. *Ann Surg* 198: 398-410, 1983.
4. Prakash MV, Indira R, Radhakrishnan M, Leela G. Malignant orbital teratoma in a neonate: A clinicopathological case report. *J Postgrad Med* 63: 203-205, 2017.
5. Pellerano F, Guillermo E, Garrido G, Berges P. Congenital Orbital Teratoma. *Ocul Oncol Pathol* 3: 11-16, 2017.
6. Moreddu E, Pereira J, Vaz R, Lena G, Triglia JM, Nicollas R. Combined endonasal and neurosurgical resection of a congenital teratoma with pharyngeal, intracranial and orbital extension: Case report, surgical technique and review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 79: 1991-1994, 2015.
7. Oommen J, Mohammed H, Ayyappan Kutty S, et al. Neonatal Teratoma: Craniofacial Treatment. *J Craniofac Surg* 30: e17-e19, 2019.
8. Lack EE. Extragenital germ cell tumors of the head and neck region: review of 16 cases. *Hum Pathol* 16: 56-64, 1985.
9. Gonzalez-Crussi F. Extragenital Teratomas. 2nd ed. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1982.
10. Tsuchida Y, Hasegawa H. The diagnostic value of alpha-fetoprotein in infants and children with teratomas: a questionnaire survey in Japan. *J Pediatr Surg* 18: 152-155, 1983.

Correspondence:

Prof. Dr. med. Nicolas von der Weid
Head of Oncology/Hematology
Research Group Leader
University Children's Hospital Basel
Spitalstrasse 33, CH-4056 Basel
nicolas.vonderweid@ukbb.ch

Die finanzielle Situation als zusätzliche Herausforderung bei einer mehrjährigen Krebserkrankung

Einleitung

In der psychoonkologischen Arbeit mit Krebspatientinnen und Krebspatienten* kommt es immer wieder zu Situationen, in welchen die finanziellen Sorgen eine vertiefte psychotherapeutische Arbeit erschweren. Die Angst davor, die Familie nicht mehr ernähren zu können, laufende Rechnungen nicht mehr begleichen zu können, aufs Sozialamt gehen zu müssen, etc., kommen insbesondere bei Patienten im erwerbsfähigen Alter und bei längeren Krankheitsverläufen vor. Im Folgenden wird – ausgehend von der Krankengeschichte eines 43jährigen Mannes – erläutert, welche Aspekte bezüglich Sozialversicherungen bei mehrjähriger Krebserkrankung zu beachten sind.

Fallvignette

Herr C., zweifacher Vater von Kindern im Vorschulalter, erfuhr im Frühjahr 2017 von der Diagnose eines metastasierenden Rektumkarzinoms (Lymphknotenmetastasen und eine metastasensuspikte Läsion im Oberlappen Lunge rechts). Der Familienvater, welcher zu 100% für die finanziellen Einnahmen der Familie aufkam, durchlief in der Folge mehrere Behandlungszyklen mit entsprechenden Arbeitsausfällen.

Ein Monat nach Diagnosestellung wurde mit einer Chemotherapie begonnen, welche sich über 5 Monate erstreckte. Nach 6 Zyklen wurde eine Regredienz der Lymphknotenmetastasen und des Primärtumors festgestellt. Zwei Monate nach Beendigung der Chemotherapie startete die Erhaltungstherapie. Drei Monate später bestand eine diskrete Zunahme der bilateralen Lungenrundherde.

14 Monate nach Diagnosestellung wurde im CT eine leichte Tumorprogredienz offensichtlich, 4 Monate danach progrediente Lymphknoten-Lungenmetastasen. Knapp 20 Monate nach Diagnosestellung wurde eine zweite Chemotherapie verabreicht, gefolgt von einer Erhaltungstherapie. Im nächsten CT zeigte sich eine leichte Progredienz der pulmonalen Metastase, gut 2 Monate später eine langsame Tumorregredienz.

Nur 3 Monate danach bestand eine klinisch und radiologisch bestätigte Tumorprogredienz (HWS und BWS), worauf sich das Behandlungsteam zusammen mit dem Patienten, der sich immer für eine Maximaltherapie aus-

sprach, für eine palliative Strahlentherapie entschied. Aufgrund progredienter, symptomatischer Lungenmetastasen wurde eine palliative Chemotherapie wiederaufgenommen. Trotzdem war das Tumorwachstum wenige Monate später progredient.

Drei Jahre und 4 Monate nach Diagnosestellung wurde bei ausgeschöpften Chemotherapiemöglichkeiten eine Behandlung mit einem Tyrosinkinasehemmer begonnen.

Im Herbst 2020 verstarb Herr C.

Die Leistungen der Sozialversicherungen

Wirtschaftliche und finanzielle Folgen können die Patienten und ihr Umfeld hart treffen. Besonders betroffen sind Patienten, die noch im Arbeitsprozess stehen und Lohnempfänger sind. Patienten, die bereits im AHV-Alter sind, beziehen eine Altersrente unabhängig von der gesundheitlichen Situation und sind somit vor Einnahmedefiziten geschützt. Einzig die durch die Krankheit entstehenden Mehrkosten können das Budget stark belasten und das Gleichgewicht zwischen Ein- und Ausgaben empfindlich stören.

Viele Patienten gehen davon aus, dass wir in der Schweiz gegen alle Risiken gut versichert sind und bei einer gesunden finanziellen Ausgangssituation nicht viel passieren kann. Diese gängige Meinung stimmt so leider nicht. Der **Kündigungsschutz im Krankheitsfall** ist nämlich nur bedingt vorhanden und abhängig von der Dauer des Arbeitsverhältnisses. Es gelten folgende Sperrfristen:

- im 1. Dienstjahr während 30 Tagen
- im 2. bis 5. Dienstjahr während 90 Tagen
- ab dem 6. Dienstjahr während 180 Tagen

Der Arbeitgeber darf erst nach Ablauf dieser Sperrfristen und unter Einhaltung der Kündigungsfristen das Arbeitsverhältnis auflösen. Bei einer mehrjährig verlaufenden Krankheit flattert die Kündigung unter Umständen schon nach wenigen Monaten ins Haus.

Eine ungekündigte Arbeitsstelle bedeutet nicht automatisch eine gewährleistete Lohnfortzahlung. Leider gibt es in der Schweiz nach wie vor keine obligatorische Versicherung, welche die kurz- und mittelfristige Lohnfortzahlung im Krankheitsfall garantiert. Es gibt aber zumindest eine Regelung im Obligationsrecht (OR). Wir

*Nachfolgend wird der Einfachheit halber nur noch die männliche Form genannt. Die weibliche ist selbstverständlich mitgemeint.

unterscheiden drei Skalen, die in der Schweiz Gültigkeit haben. Stellvertretend hier die Bernerskala, mit einigen ausgewählten Angaben:

| Dienstdauer | Lohnauszahlung |
|---------------------|----------------|
| im 1. Jahr | 3 Wochen |
| im 5. bis 9. Jahr | 3 Monate |
| im 35. bis 39. Jahr | 9 Monate |

Viele Berufsgruppen sind dank der Gesamtarbeitsverträge bei **Krankentaggeldversicherungen** angeschlossen. Vielen Betrieben ist es ein Anliegen, ihre Arbeitnehmer im Krankheitsfall kurz- und mittelfristig gut versichert zu wissen und schliessen dadurch eine kollektive Taggeldversicherung für die gesamte Belegschaft ab. Da diese Versicherung nicht obligatorisch ist und es keine bundesgesetzlich geregelten Vorgaben gibt, beruhen die Krankentaggeldversicherungen auf dem Versicherungsvertragsgesetz (VVG). Somit ist der Spielraum der Versicherungen recht gross. In der Regel versichern sie den Lohnausfall vom 30. bis 720. Tag in der Höhe von 80%. Firmen, die einer Taggeldversicherung angeschlossen sind, haben das Risiko einer längeren Lohnfortzahlung im Krankheitsfall eines Mitarbeiters ausgelagert, sie lösen das Arbeitsverhältnis deshalb meistens erst nach Ablauf der versicherten 720 Krankentage auf.

Ungeschützt wegen Krankheit sind bei einem mittelfristigen Lohnausfall arbeitslose Personen. Bei der Arbeitslosenversicherung sind während der gesamten Rahmenfrist von 2 Jahren lediglich 30 Krankentage versichert. Das RAV (Regionales Arbeitsvermittlungszentrum) empfiehlt den Arbeitslosen deshalb, eine private Krankentaggeldversicherung abzuschliessen oder die Möglichkeit zu nutzen, von der kollektiven Krankentaggeldversicherung des letzten Arbeitgebers in die Einzelversicherung zu wechseln. Doch zeigt die Praxis, dass dies vor allem für ältere Stellensuchende häufig nicht finanzierbar ist.

Die grösste Lücke in unserem Sozialversicherungssystem ist die *fehlende obligatorische Krankentaggeldversicherung*. Ihr Fehlen kann kranke Menschen und ihre Angehörigen in sehr schwierige Situationen bringen.

Die langfristigen krankheitsbedingten Lohnausfälle werden über die **Invalidenversicherung (IV)** geregelt. Da eine Krebserkrankung erfahrungsgemäss eine lange Therapie mit einer langen Erwerbsunfähigkeit zur Folge hat und sie zu diversen körperlichen wie auch psychischen Folgeschäden führen kann, ist die IV-Anmeldung bei allen Patienten im erwerbsfähigen Alter 4 bis 6 Monate nach der Krebsdiagnose sehr zu empfehlen. Ein allfälliger Anspruch auf eine IV-Rente entsteht nämlich frühestens 6 Monate nach der IV-Anmeldung. Neben der Renten-

prüfung hilft die IV auch beim beruflichen Wiedereinstieg. Ihr stehen dabei verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Grundsätzlich gilt bei der IV der Leitsatz «Eingliederung vor Rente». Sobald sich eine (teilweise) Wiederaufnahme einer Erwerbstätigkeit abzeichnet oder die Krankschreibung **ununterbrochen über 12 Monate** (d.h. über ein ganzes Jahr!) ausgestellt wird, wird die IV aktiv. Damit die Krankschreibung als ununterbrochen gilt, muss der Erwerbsausfall dauerhaft über 40 Prozent liegen. Der Patient darf aber während einzelnen Monaten bis zu 80% erwerbstätig sein, aber nie zu 100%. Nach Ablauf des Wartejahres treibt die IV die Rentenprüfung mit dem Ziel voran, nach Ablauf der 720 Tagelder der Taggeldversicherung eine lückenlose finanzielle Sicherung für die Patienten zu gewährleisten.

Wichtig zu wissen ist, wie die IV bei der Berechnung der Rente vorgeht: Das valide Einkommen (erzielt ohne gesundheitliche Beeinträchtigung) wird mit dem invaliden Einkommen (erzielt mit der gesundheitlichen Problematik) verglichen. Daraus werden folgende Renten abgeleitet:

- Ganze Invalidenrente bei einem Invaliditätsgrad von mindestens 70%
- Dreiviertelsrente bei einem Invaliditätsgrad von mindestens 60%
- Halbe Invalidenrente bei einem Invaliditätsgrad von mindestens 50%
- Viertelsrente bei einem Invaliditätsgrad von mindestens 40%

Bei einem Einkommensverlust von 39% und weniger gibt es keine IV-Rente und die Betroffenen und ihre Familien müssen den Lohnausfall selber tragen und kompensieren. Dies kann vor allem für Survivor zu langfristigen finanziellen Problemen führen und ihre Lebensqualität einschränken.

Die effektive Höhe der ausbezahlten Rente bewegt sich gemäss der AHV-Skala zwischen monatlich minimal Fr. 1195.– und maximal Fr. 2390.– und ist abhängig von den einbezahlten AHV-/IV-Beiträgen. Hat der IV-Rentner minderjährige Kinder und junge Erwachsene in Ausbildung (max. bis 25 Jahre), erhalten diese eine Kinderrente, die 40% der IV-Rente entspricht.

Leider kann das Ziel des lückenlosen Übertritts in die IV-Rente aus diversen Gründen nicht immer erreicht werden. Die Diagnosestellung bzw. die zu erwartende Arbeitsfähigkeit eines Patienten sind nicht immer unbestritten und einige Folgeerscheinungen der Therapien wie z.B. das Fatigue-Syndrom sind für die IV nicht rentenrelevant. Dies ist mit vielen Sorgen und Nöten der Betroffenen verbunden. Die eigenen finanziellen Reserven reichen meist nur über wenige Wochen und wenn der Gang zur Sozialhilfe notwendig wird, ist dies eine bittere und schmerzhaft Erfahrung für alle Beteiligten. In

solchen Momenten überwiegen die finanziellen Sorgen. Therapien im körperlichen wie auch psychischen Bereich werden beeinträchtigt und erschwert.

Neben der IV-Rente zahlt auch die **Pensionskasse** im Falle einer Invalidität eine Rente und allenfalls auch Kinderrenten.

Sollten die Renten der IV und der Pensionskasse nicht existenzsichernd sein, können sich die Betroffenen für **Ergänzungsleistungen (EL)** anmelden.

Die Rolle der Sozialversicherungen im Fall von Herrn C.

Die Krebsdiagnose kam für Herrn C. und seine Familie unerwartet und war für ihn und sein Umfeld schockierend. Sie führte nachvollziehbar zu vielen Veränderungen und Problemen.

Da Herr C. schon während Jahren beim gleichen Arbeitgeber tätig war und dieser für alle seine Angestellten eine kollektive Taggeldversicherung abgeschlossen hatte, war er für die kurz- und mittelfristige Arbeitsunfähigkeit versichert und er erhielt 80% seines Einkommens vergütet. Trotzdem bereitete ihm die monatliche Lohnneinbusse von 20% Probleme. Hinzu kamen die Mehrkosten, die durch die häufigen Arzt- und Therapiebesuche verursacht wurden. Die Zahlung der Franchise und der Selbstbehalte bei der Krankenkasse und die Übernahme von Fr. 15.– pro Spitaltag belastete sein Budget sehr. Ergänzend zur Schulmedizin suchte Herr C. bei der Komplementärmedizin Unterstützung. Diese Kosten konnte er nicht über die Krankenkasse abrechnen und er musste alles selber bezahlen. Auch dies belastete das Familienbudget weiter. Als nach 3 Monaten die **Kinderzulagen** wegfielen, waren seine Mindereinnahmen beachtlich und der finanzielle Druck stieg. Da seine Ehefrau nicht erwerbstätig war, gab es auch nicht die Möglichkeit, die Kinderzulagen über ihren Arbeitgeber zu beziehen. Zu diesem Zeitpunkt wurde im Ambulatorium Onkologie, wo Herr C. zur Chemotherapie ging, der Distress-Thermometer im Rahmen der routinemässigen Erfassung abgegeben. Der Belastungswert von 8 zog die Kontaktaufnahme durch die Psychoonkologin nach sich. Neben den emotionalen Items Sorgen und Ängste gab Herr C. an, Probleme mit den Versicherungen zu haben. Im psychoonkologischen Erstgespräch zeigte sich, dass finanzielle Sorgen Hauptgrund der ausgedrückten Belastung war. So involvierte die Psychoonkologin umgehend die Sozialarbeiterin der Krebsliga. Die Sozialarbeiterin konnte für Familie C. die «Kinderzulagen für nichterwerbstätige Personen» über die Ausgleichskasse beantragen (variiert je nach Kanton) und über private Stiftungen war es möglich, einen Beitrag an die Kosten für die Franchise, die Selbstbehalte und für die Komplementärmedizin zu organisieren. So konnte das Familienbudget kurz- und mittelfristig entlastet werden und die finanziellen Sorgen gingen deutlich zurück.

Eine psychoonkologische Therapie war nicht mehr nötig. Diese wurde erst später – kurz vor dem Tod des Patienten – unter Miteinbezug der Ehefrau und nicht aufgrund finanzieller Nöte – wieder aufgenommen.

Bei Herrn C. verlief der Übertritt von der Taggeldversicherung zur IV-Rente reibungslos. Die ununterbrochene Krankschreibung war gewährleistet und die Diagnosestellung mit den beruflichen Einschränkungen eindeutig. Herr C. konnte während einigen Monaten 50% arbeiten, erhielt entsprechend 50% Lohn und eine halbe IV-Rente. Als es ihm gesundheitlich schlechter ging und seine Erwerbsfähigkeit zunehmend abnahm, konnte er sein Arbeitspensum reduzieren und die IV erhöhte die Rentenzahlung. Bevor er verstarb, bezog er eine ganze IV-Rente. Erst dann wurde sein Arbeitsverhältnis aufgelöst.

Fazit

Eine Krebsdiagnose kann bei Patienten im erwerbsfähigen Alter erhebliche finanzielle Einbussen und Probleme mit sich bringen. Das Wissen um diese Problematik bei den involvierten Fachpersonen und die systematische Erfassung der wirtschaftlichen Situation – zum Beispiel im Rahmen des Distressthermometers – ermöglicht es den Ärzten, den Pflegefachpersonen und den Psychoonkologen, die Patienten auf die wirtschaftlichen Folgen der Krebserkrankung anzusprechen und sie an die spezialisierten Fachstellen weiter zu leiten. So erhalten die Patienten die notwendige sozialrechtliche Beratung und im Bedarfsfall eine finanzielle Unterstützung. Dies führt zu einer besseren Lebensqualität, indem Sorgen und Ängste aufgrund finanzieller Nöte gelindert werden können, sowie zu einer Erhöhung der Compliance, falls diese durch finanzielle Engpässe zu wenig bestand. Auch eine psychoonkologische Therapie, die durch die Überlagerung finanzieller Sorgen erschwert war, kann wieder vertiefter aufgenommen werden.

Literatur

Chronisch krank -was leisten Sozialversicherungen? Leitfaden 2015. Herausgegeben von der Krebsliga Schweiz und der Lungenliga Schweiz.

Korrespondenz:

Caroline Kreuzer
Dipl. Sozialarbeiterin FH
Krebsliga Wallis
Spitalzentrum Oberwallis
Überlandstrasse 14, CH-3900 Brig
caroline.kreuzer@krebsliga-wallis.ch

Dr. phil. Sandra Sieber
Psychoonkologische Psychotherapeutin
Spitalzentrum Oberwallis
Überlandstrasse 14, CH-3900 Brig
sandra.sieber@hopitalvs.ch

Wichtig

Neue Berufspflicht

Mit dem Inkrafttreten des KRG sind Ärztinnen und Ärzte, Spitäler, Labore und andere private oder öffentliche Institutionen des Gesundheitswesens verpflichtet, Krebserkrankungen zu melden. Die Einhaltung dieser gesetzlichen Melde- und Informationspflichten ist eine Berufspflicht im Sinne von Art. 40 Medizinalberufegesetz (MedBG).

Datum der Information des Patienten¹ und AHVN13

Melden Sie das Datum, wann die Patientin oder die gesetzlichen Vertreter (ges. Vertr.) über die Krebsregistrierung informiert worden ist und die Versicherungsnummer (AHVN13). Sie sind essenziell für die Krebsregistrierung. Die Register sind verpflichtet, diese Informationen bis zum Erhalt nachzufragen. Ohne Patienteninformationsdatum und AHVN13 können keine Daten registriert werden. Dies hat unmittelbaren Einfluss auf die Krebsberichterstattung sowie auf das Krebsmonitoring². Mit der Nutzung der gemeldeten Daten sollen Prävention, Früherkennung sowie Versorgung, Behandlung und Diagnose von Krebserkrankungen langfristig verbessert werden.

¹ Aus Gründen der Lesbarkeit werden die männliche und weibliche Form alternierend verwendet.

² Statistische Auswertung von Erkrankungshäufigkeit, Krankheitsverlauf, Sterblichkeit, Überlebensrate sowie Art und Ziel der Erstbehandlung.

Was muss man melden?

Nur bestätigte Diagnosen sind zu melden. Dazu gehören auch klinisch diagnostizierte Tumoren, für die schon Behandlungen durchgeführt resp. geplant wurden und/oder Diagnosen, die folgende Formulierungen im Diagnosebericht enthalten: Vereinbar mit // Verdacht auf // Wahrscheinlich(st)e Diagnose // Bevorzugte o. Favorisierte o. Vermutliche Diagnose // Stimmt überein mit // Offenbar // In erster Linie // Typisch für.

Nicht zu melden sind hingegen: Deutet auf // Suggestiert // Möglicherweise.

Broschüre: «Information über die Registrierung von Tumorerkrankungen für Patientinnen und Patienten»

Als Printversion DE, FR, IT und EN erhältlich. Weitere Sprachversionen zum Herunterladen und Ausdrucken. Hier bestellen: www.migesplus.ch



Nationale Krebsregistrierungsstelle
Organe national d'enregistrement du cancer
Servizio nazionale di registrazione dei tumori
National Agency for Cancer Registration

Informationsblatt zur Meldepflicht und Informationspflicht nach dem Krebsregistrierungsgesetz (KRG)

Informationspflicht

Wer informiert?

Diejenige ärztliche Fachperson, welche die Diagnose eröffnet, informiert die Patientin bzw. die ges. Vertr. bei jedem neuen Tumor über die Registrierung und dokumentiert das Datum.

Worüber wird informiert?

Es muss über die Meldung von Daten an das zuständige Krebsregister, den Zweck der Krebsregistrierung, sowie das Recht zum Widerspruch informiert werden. Ob ein Widerspruch eingelegt wird, liegt nur im Ermessen des Patienten oder dessen ges. Vertr.

Wie wird informiert?

Es muss mündlich und schriftlich informiert werden. Die Broschüre «Information über die Registrierung von Tumorerkrankungen» muss der Patientin oder dem ges. Vertr. übergeben werden.

Weshalb wird informiert?

Mit dem Informieren des Patienten oder der ges. Vertr. beginnt die drei monatige Karenzfrist, in welcher gemeldete Daten noch nicht registriert werden. Die Karenzfrist dient dazu, dass sich die Patientin bzw. die ges. Vertr. in Ruhe überlegen kann, ob sie einverstanden ist, dass Ihre Daten registriert werden. Dies ist ein zentraler Bestandteil der Wahrung der Patientenrechte.

Wichtige Adressen

Fragen zum KRG und zur KRV

Bundesamt für Gesundheit (BAG)
krebsregistrierung@admin.bag.ch

Fragen zu Datenstruktur, Patienteninformation und Patientenrechte

Nationale Krebsregistrierungsstelle (NKRS) nkrs@nicer.org
Kinderkrebsregister (KiKR)
kinderkrebsregister@ispm.unibe.ch

Fragen zur Datenübermittlung und zu konkreten Fällen

Kantonale Krebsregister ([Link zur Adressliste](#))
Kinderkrebsregister (KiKR)
kinderkrebsregister@ispm.unibe.ch

Merkblatt und weitere Informationen
nkrs.ch/de/meldepflichtige

Meldepflicht

Wer meldet?

Personen und Institutionen, die eine im [Anhang 1 der Krebsregistrierungsverordnung \(KRV\)](#) aufgeführte Krebserkrankung und bestimmte Vorstufen diagnostizieren oder behandeln.

Was wird gemeldet?

Angaben zur Krebserkrankung:

Basis- und Zusatzdaten nach [KRV Art. 1-4](#)

Zu beachten bei diagnostischen Angaben: Die Diagnose kann pathologisch oder klinisch erfolgen.

Zu beachten bei Behandlungen: Auch «Watchful Waiting» und «Active Surveillance» Strategien sind zu melden.

Patientenangaben: Basisdaten des Patienten nach [KRG Art. 3](#) inkl. AHVN13 und Patienteninformationsdatum

Melderangaben: Daten zur Identifikation der verantwortlichen, meldepflichtigen Person und Institution nach [KRV Art. 7](#)

Wohin wird gemeldet?

Die Meldungen gehen an das kantonale Krebsregister des Wohnkantons des Patienten. Wenn das Patientenalter bei Diagnosestellung < 20 Jahre ist, an das Kinderkrebsregister.

In welcher Form wird gemeldet?

Krebsrelevante Informationen können in Form von Berichten^{1,2} oder per Schnittstelle (siehe auch [FHIR](#) Standard) gemeldet werden. Die Daten sind schriftlich, vorzugsweise elektronisch (verschlüsselt / per E-Mail) oder per Post zu übermitteln.

¹ Austritts-, Tumorboard-, Operations-, Pathologie-, Histologie-Berichte, etc.

² Nicht plausible oder unvollständige Daten werden durch das Krebsregister durch Nachfragen bei den Meldepflichtigen ergänzt und berichtet.

Important

Nouvelle obligation professionnelle

Avec l'entrée en vigueur de la LEMO, les médecins, les hôpitaux, les laboratoires ainsi que les autres institutions publiques ou privées du secteur de la santé sont désormais soumis à l'obligation de déclarer les maladies oncologiques. Le respect de cette obligation légale de déclaration et d'information constitue une obligation professionnelle au sens de l'art. 40 Loi sur les professions médicales (LPMéd).

Date de l'information au patient¹ et NAVS13

La date à laquelle le patient ou son représentant légal (repr. lég.) a été informé au sujet de l'enregistrement de la maladie tumorale ainsi que son numéro d'assuré NAVS13 doivent être déclarés. Ces données sont indispensables pour l'enregistrement. Les registres sont soumis à l'obligation de solliciter ces informations jusqu'à leur réception. En l'absence de la date d'information au patient du NAVS13, les données ne pourront pas être enregistrées et cela aura un effet direct sur l'information relative à la maladie oncologique ainsi que sur son monitoring². L'utilisation des données renseignées vise à améliorer la prévention, le diagnostic précoce, la prise en charge, le traitement ainsi que le diagnostic des maladies oncologiques sur le long terme.

¹ Afin de faciliter la lecture, seul le genre masculin est employé pour désigner les personnes des deux sexes.
² Évaluation statistique de la fréquence et de l'évolution de la maladie, de la mortalité, du taux de survie ainsi que du type et de l'objectif du traitement primaire.

Quelle maladie doit être déclarée ?

Seul les diagnostics confirmés doivent être déclarés. Cela comprend également les maladies oncologiques diagnostiquées cliniquement pour lesquelles un traitement a déjà été réalisé, respectivement est en cours ou est prévu et/ou les diagnostics dont le rapport médical contient les formulations suivantes :
 Compatible avec // Suspicion de // Diagnostic (plus) probable // Diagnostic à privilégier ou Appuyé ou Présumé // Concorde avec // Manifestement // En premier lieu // Caractéristique de.

En revanche, ne sont pas à déclarer :
 Indique // Suggère // Potentiellement.

Brochure : « Information pour les patients sur l'enregistrement des maladies tumorales »

Disponible en version sur papier imprimé en allemand, français, italien et anglais. D'autres versions en d'autres langues sont disponibles sous forme téléchargeable et imprimable. Pour les commander : www.migesplus.ch



Nationale Krebsregierungsstelle
 Organe national d'enregistrement du cancer
 Servizio nazionale di registrazione dei tumori
 National Agency for Cancer Registration

Feuille d'information sur l'obligation de déclaration et d'information

selon la loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques (LEMO)

Devoir d'information

Qui informe ?

À chaque nouvelle tumeur, le médecin qui annonce le diagnostic informe le patient ou son repr. lég. au sujet de l'enregistrement et documente la date.

Informé à quel sujet ?

L'information doit porter sur la transmission des données au registre des tumeurs compétent, sur la finalité de l'enregistrement de la maladie tumorale ainsi que sur le droit de s'opposer à l'enregistrement. L'exercice du droit de s'opposer est laissé à l'appréciation du patient ou de son repr. lég.

Comment informer ?

Le médecin doit renseigner le patient par oral et par écrit. La brochure « Information sur l'enregistrement des maladies tumorales » doit être remise au patient ou à son repr. lég.

Pourquoi informer ?

Le moment où le patient ou son repr. lég. reçoit les informations coïncide avec le début d'un délai de carence de trois mois, durant lequel les données transmises ne peuvent pas être enregistrées. Cette période permet au patient ou, respectivement, à son repr. lég., de prendre une décision réfléchie au sujet de l'enregistrement de ses données. Cela constitue un élément central du respect des droits du patient.

Adresses importantes

Questions sur la LEMO et sur l'OEMO

Office fédéral de la santé publique (OFSP)
krebsregistrierung@admin.bag.ch

Questions sur la structure des données, l'information au patient et les droits du patient

Organe national d'enregistrement du cancer (ONEC)
onec@nicer.org
 Registre du cancer de l'enfant (RCdE)
registretumeursenfants@ispm.unibe.ch

Questions sur la transmission des données et sur des cas concrets

Registres cantonaux des tumeurs
 (Lien vers la liste d'adresses)
 Registre du cancer de l'enfant (RCdE)
registretumeursenfants@ispm.unibe.ch

Notice et informations complémentaires
www.onec.ch

Obligation de déclarer

Qui déclare ?

Les personnes et institutions qui diagnostiquent ou traitent une maladie oncologique ou certains stades précancéreux énumérés à l'annexe 1 de l'Ordonnance sur l'enregistrement des maladies oncologiques (OEMO).

Qu'est-ce qui est déclaré ?

Données concernant la maladie oncologique :
 Données sur la maladie oncologique selon les art. 1-4 OEMO.

À noter au sujet des données diagnostiques : le diagnostic peut être établi par un examen pathologique ou clinique.

À noter au sujet des traitements : les stratégies de « Watchful Waiting » et de surveillance active sont également à déclarer.

Données relatives au patient :

données de base du patient selon l'art. 3 LEMO, y. c. le NAVS13 et la date d'information au patient.

Données relatives au déclarant :

données permettant l'identification de la personne ou institution responsable et soumise à l'obligation de déclarer selon l'art. 7 OEMO.

À qui est adressée la déclaration ?

Chaque déclaration est adressée au Registre des tumeurs du canton de domicile du patient, ou, dans le cas de patients âgés de moins de 20 ans au moment de la pose du diagnostic, au Registre du cancer de l'enfant.

Quelle est la modalité de déclaration ?

Les informations importantes concernant la maladie oncologique peuvent être déclarées sous forme de rapports^{1,2} ou par interface (v. aussi standard FHIR). Les données doivent être transmises par écrit, de préférence par voie électronique (cryptée/par courriel) ou par voie postale.

¹ Rapports de sortie d'hôpital, rapports de tumorboard, rapports opératoires, pathologiques ou histologiques, etc.

² Les données non plausibles ou incomplètes sont complétées et corrigées par le registre des tumeurs en utilisant les informations fournies, sur demande, par le déclarant.

«Onkologiepflege ist der Rede wert!»

Onkologiepflege-Kongress 2020

Dr. med. Eva Ebnöther

22. Schweizer Onkologiepflege Kongress, 16. September 2020, Bern

Der Onkologiepflege-Kongress hätte wie immer im März stattfinden sollen, musste wegen der Corona-Pandemie jedoch auf den Herbst 2020 verschoben werden. Ein strenges Schutzkonzept erlaubte es, den Kongress am 16. September vor Ort in Bern durchzuführen. Rund 400 Teilnehmende und die Referentinnen freuten sich sehr, nach einem halben Jahr mit ausschliesslich virtuellen Meetings die Kolleginnen und Kollegen endlich einmal wieder «real» zu sehen und treffen. Das Motto des Kongresses lautete «Neue Therapien und Technologien in der Onkologie».



Wie können wir das Selbstmanagement von Patienten mit Immuntherapien unterstützen? Dieser Frage widmete sich Prof. **Manuela Eicher**, CHUV und Universität Lausanne. Immuntherapien sind oft sehr erfolgsversprechend, aber bei Kombinationstherapien haben rund 95% der behandelten Patienten mindestens eine Nebenwirkung, davon sind 55% schwer (Grad 3 und höher). Dazu gehören beispielsweise Über- und Unterfunktion der Schilddrüse, Lungenentzündung, Magen-Darm-Beschwerden wie Diarrhö sowie Hautausschläge und Juckreiz. Deshalb besteht bei den betroffenen Patienten ein grosser Bedarf für Information und Unterstützung – vor allem beim Selbstmanagement, denn in der Regel treten die Nebenwirkungen zuhause auf.



Was bringen Broschüren und elektronische Tools?

Unter Selbstmanagement versteht man die Fähigkeit einer Person, mit den Symptomen, der Behandlung, den physischen und psychosozialen Folgen und den Veränderungen im Lebensstil umzugehen, die das Leben mit einer chronischen Krankheit mit sich bringen (Tab. 1). Um das Selbstmanagement zu fördern, sind Interventionen oder Programme sinnvoll, welche die Kompetenzen der Patienten verbessern; dazu gehören z.B. Zielsetzung und Aktionsplanung, Unterstützung bei der Selbstwirksamkeit und der Problemlösung. «Die Unterstützung des Selbstmanagements ist eine zentrale Aufgabe von Onkologiepflegenden», sagte Prof. Eicher. «Mit den Immuntherapien wird diese Aufgabe noch komplexer – es genügt nicht, die Patienten einfach zu informieren.»

Viele Patienten fühlen sich im Umgang mit Immuntherapien unsicher. Es gibt inzwischen zwar eine ganze Reihe von guten Informationsbroschüren, die den Wissensstand verbessern, sie können aber nicht helfen, Aktionen zu planen oder das Selbstmanagement zu verbessern. Manche Informationsbroschüren sind auch nur schwer verständlich, besonders für Menschen mit einer geringen Gesundheitskompetenz. Eine weitere Möglichkeit der Unterstützung sind elektronische Tools, etwa zur Überwachung der Symptome oder zur Kommunikation mit dem Behandlungsteam; ob diese Tools aber zur Förderung des Selbstmanagements beitragen, ist bisher nicht belegt.

Tab. 1. Selbstmanagement – mehr als das Management von Therapien.

- Umgehen mit akuten Behandlungseffekten
- Verhaltensänderungen für eine gesunde Lebensweise, um das Risiko für Spätfolgen zu verringern
- Umgang mit Komorbiditäten
- Umgang mit Polypharmazie
- Umgang mit psychosozialen Folgen

Patientenerfahrung – warum ist sie wichtig?

Die Messung der Patientenerfahrung wird in der Pflegeforschung oft vernachlässigt. Doch nur mit der Untersuchung der Patientenerfahrung lässt sich herausfinden, ob Patienten eine Pflege erhalten, die ihre Präferenzen und Wünsche berücksichtigt. «Die Patientenerfahrung zu verstehen ist ein wesentlicher Schritt hin zu einer auf den Patienten ausgerichteten Pflege», sagte Sara Colomer-Lahiguera, PhD, Universitätsspital Lausanne (CHUV), in ihrem Referat. Für die Messung der Patientenerfahrung gibt es verschiedene Strategien, unter anderem Befragungen, Fragebögen, Diskussionsgruppen und Analysen von

Lob und Beschwerden. Bei den «Patient-reported measures» (PRM) unterscheidet man:

- PROM (outcome measures): Sie bewerten die Versorgungsergebnisse und geben einen Eindruck von den Auswirkungen einer Intervention oder Behandlung.
- PREM (experience measures): Sie beschäftigen sich mit der Art, wie der Patient die Pflege erlebt, und geben einen Eindruck von der Qualität der Pflege während der Intervention (Tab. 2).

Tab. 2. Was wird mit PROM und PREM gemessen?

| | |
|---|--|
| Patient-reported outcomes measures (PROM) | <ul style="list-style-type: none"> • Art und Weise, wie der Patient mit der Krankheit lebt • Wahrnehmung der Nebenwirkungen • Auswirkungen auf Alltag, Sozialleben, Berufsleben, Umgebung • Erfahrungen mit dem Versorgungsprozess |
| Patient-reported experience measures (PREM) | <ul style="list-style-type: none"> • Zufriedenheit, z.B. mit dem Informationsfluss • Subjektives Erleben der Bewältigung, der Therapie, von unerwünschten Wirkungen (z.B. Umgang mit Schmerzen) • Ablauf von Massnahmen, z.B. Verzögerungen bei den Wartezeiten, Terminvergabe, etc. • Beziehung zu den Pflegefachpersonen |

Dass durch PRM die Patientenversorgung entscheidend verbessert werden kann, zeigte die STAR-Studie mit rund 760 Patienten, deren metastasierte Krebserkrankung mit Chemotherapie behandelt wurde [1]. Die Patienten konnten über eine App ihre Symptome in Echtzeit an das Behandlungsteam melden (12 Symptome); bei bedeutenden Symptomen wurde bei den Pflegenden ein Alarm ausgelöst. Bei den Patienten, welche die App anwendeten, verbesserte sich im Vergleich zu den Patienten ohne App-Anwendung die Lebensqualität um 30%, und 7% weniger Patienten suchten die Notfallstation auf. Zudem zeigte sich eine längere mediane Überlebensdauer von fünf Monaten.

In Studien mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren werden für die PRM am häufigsten die Tools «EORTC QLQ-C30» (72%) und der allgemeine Fragebogen «EQ-5D» (46%) verwendet [2]. «Werden nicht die richtigen Instrumente zur Evaluierung der Patientenerfahrung eingesetzt, kann dies dazu führen, dass die Symptome, Toxizitäten und Auswirkungen auf die Lebensqualität unterschätzt werden», bemerkte die Referentin. Mit PRM lässt sich

auch die psychische Belastung der Patienten erheben, etwa Angstzustände, Depressionen, Sorgen, finanzielle Probleme oder gar posttraumatische Belastungsstörungen. Nach wie vor ist die Verwendung von PROM in der klinischen Praxis aber sehr eingeschränkt.

Pflegende – macht mehr auf euch aufmerksam!

Die Journalistin, Moderatorin und Autorin **Cornelia Kazis** rief in ihrem kurzweiligen und motivierenden Vortrag die Pflegenden dazu auf, mehr Öffentlichkeitsarbeit in eigener Sache zu machen. Die Wahrnehmung von Pflegenden in der Öffentlichkeit ist oft negativ geprägt, z.B. durch Skandale. Das hat sich in den Corona-Zeiten zum Glück geändert, doch noch immer sind Pflegende im öffentlichen Bewusstsein viel zu wenig präsent: «Es gibt sehr viele Arztserien im Fernsehen und auf Netflix – aber Pflegeserien?». Kazis selbst unterrichtet am Institut für Pflegewissenschaften der Uni Basel Öffentlichkeits- und Medienarbeit. In ihrem Kurs müssen die Studierenden Medienarbeit leisten, also in einem Massenmedium einen Beitrag über Pflege publizieren. «Dabei stelle ich immer wieder fest, dass die Fachsprache ein Knackpunkt ist», sagte sie. «Pflegende sollten eine Sprache verwenden, die auch die breite Bevölkerung versteht. Denn Fachjargon ist immer blutleer und bewirkt Distanz.» Noch sei die Stimme der Pflege in der Öffentlichkeit leise, sie werde aber immer hörbarer. Dazu kann jede und jeder einzelne Pflegende beitragen, indem sie oder er beispielsweise an Partygesprächen von der Pflege erzählt und hervorhebt, wie interessant dieser Beruf ist. «Sie alle haben viel zu erzählen, und Sie und Ihr Beruf sind der Rede wert!», betonte Kazis.



Cornelia Kazis

Sprechen über Diagnose und Prognose

Mit Patientinnen und Patienten über Diagnose und Prognose sprechen – das ist oft nicht einfach, besonders wenn «bad news» überbracht werden müssen, zum Beispiel beim Auftreten eines Rezidivs oder Metastasen oder wenn sinnvolle Therapieoptionen fehlen. Fachpersonen fühlen sich aus verschiedenen Gründen in solchen Situationen oft un-

behaglich (Tab. 3). «Besonders schwierig ist es, wenn die Familie von den Gesundheitsfachpersonen fordert, den Patienten nicht zu informieren, um diesen zu «schützen», sagte **Maya Monteverde**, Integrierte Palliative Care IOSI-CCPS Ticino, in ihrem Workshop. Mehr als 40% der Ärzte geben an, wegen des Wunsches der Familie den Patienten teilweise ihre Prognose zu verschweigen, und in gewissen Kulturen informieren Ärzte eher die Familie über die Prognose als die Patienten selbst. In solchen Situationen muss man gut reflektieren, in welcher (Gesprächs-)Kultur man selbst und in welcher der Patient verhaftet ist.

Tab. 3. Warum ist das Überbringen von «bad news» ein Problem?

| | |
|---|--|
| Fachpersonen fühlen sich unbehaglich | <ul style="list-style-type: none"> • Unwissen, wie auf Reaktionen / Emotionen reagieren • Unwissen, wie sie gleichzeitig ehrlich sein können und dem Patienten die Hoffnung nicht nehmen • Unsicherheit, wie viel und was die Patienten wissen möchten • Sie haben selbst Mühe, mit Themen wie Therapieversagen, Sterben und Tod umzugehen |
| Unsicherheit über Krankheitsverlauf | <ul style="list-style-type: none"> • Unvorhersehbarer oder schwierig vorhersehbarer Krankheitsverlauf • Unwissen, wie und ob man das Nicht-Ansprechen auf die Therapie thematisieren kann • Oft wird das Thema «schlechte Prognose» erst angesprochen, wenn der Patient nur noch eine Lebenserwartung von wenigen Tagen hat. |
| Befürchtungen, die Information habe negative Auswirkungen | <ul style="list-style-type: none"> • Angst, dem Patienten zu schaden («bad news» könnten Ängste und Depressionen bewirken) • Patient kann nicht mit schlechten Nachrichten umgehen • Angst, Betroffene könnten die Hoffnung verlieren |



Maya Monteverde

«Schwierige» Gespräche sind oft vor allem deshalb schwierig, weil die eigenen Kommunikationsskills fehlen. Es lohnt sich deshalb, sich die entsprechenden Fähigkeiten anzueignen und die Gesprächsführung zu üben. Dabei sollte man sich nicht auf die eigenen Bedürfnisse, sondern auf diejenigen des Patienten konzentrieren, gemäss dem WWSZ-Schema:

- **Warten:** Aufmerksamkeit auf den Gesprächspartner fokussieren. Nicht jedes Schweigen des Patienten ist eine Aufforderung zum Sprechen!
- **Wiederholen**
- **Spiegeln:** Rückmeldungen auf Emotionen oder das aktuelle Thema
- **Zusammenfassen in eigenen Worten,** mit Ankündigung, kürzer als die Äusserungen des Patienten, eng angelehnt an seine Worte, fragend.

Hilfreich beim Führen von schwierigen Gesprächen ist das SPIKES-Modell (Tab. 4).

Tab. 4. Modell SPIKES: Fragen – informieren – fragen.

| Schritt | Was tun? |
|--|---|
| Setting – Planen und Vorbereiten des Gesprächs | Raum, Ort, Zeit, Teilnehmende, Informationen besorgen, Reaktionen antizipieren |
| Perzeption – Wahrnehmung des Patienten | Klären, was der Patient weiss; offene Fragen stellen |
| Invitation – Einladung | Herausfinden, was der Patient wissen will, kulturellen Hintergrund und Bildung berücksichtigen |
| Knowledge – Wissen und Informationen vermitteln | Patient vorbereiten, Pausen einlegen, kleine Informationshäppchen aufs Mal; nachfragen, was verstanden wurde |
| Emotions – Gefühle ansprechen | NURSE-Technik anwenden: Gefühl benennen, Verständnis zeigen, Gefühle des Patienten respektieren, Unterstützung anbieten, weitere Gefühle klären |
| Summary – Zusammenfassen, Strategie | Patient fragen, wie es ihm geht, Raum lassen für Sorgen und Ängste, Perspektive aufzeigen |

Umgang mit Emotionen

Wichtig ist, bei Aussagen des Patienten zwischen der sachlichen und der emotionalen Ebene zu unterscheiden und zu entscheiden, auf welcher Ebene man reagieren soll resp. will. Wenn eine hospitalisierte Patientin sagt

«Mein Mann wird überfordert sein, wenn ich nach Hause komme», kann das z.B. bedeuten, dass sie und ihr Mann Unterstützung brauchen (Sachebene) oder dass sie sich vor dem Nachhause gehen fürchtet (emotionale Ebene). Die Gesprächstechnik NURSE erleichtert den Umgang mit Emotionen:

- **Naming:** Emotionen benennen, Ansprechen des vermuteten Gefühls in Form einer Frage, Warten («Ich habe den Eindruck, das macht Ihnen Angst?»).
- **Understanding:** Verständnis ausdrücken ohne Floskeln, warten, nicht vorschnell trösten («Das kann ich gut nachvollziehen. Was bedeutet das für Sie?»).
- **Respect:** Gefühle respektieren, wertfreie Exploration (jeder Patient verhält sich in seiner Not, wie es im Moment möglich ist); bei Verärgerung ist eine inhaltliche Diskussion meist nicht sinnvoll.
- **Support:** Unterstützung anbieten (Angebote kennen); auch auf Angehörige eingehen und Legitimation schaffen, dass sie Hilfe annehmen können.
- **Explore:** weitere Gefühle klären.

Werden schlechte Nachrichten vermittelt, müssen die Patienten wissen, dass ihre Symptome gelindert werden können – das stärkt das Vertrauen und die Hoffnung. Im Gespräch sollte man vermeiden, aktiv auf Hoffnungsverlust, Ängste und Depressionen wegen der «bad news» hinzuweisen. Stehen Gefühle wie Angst, Wut und Unsicherheit aber im Raum, sollten diese angesprochen werden. Was unbedingt vermieden werden sollte: Emotionen ignorieren («Am besten stelle ich Ihnen den Fernseher an»), bagatellisieren («Da müssen Sie doch keine Angst haben») oder ausreden («So eine mutige Frau wie Sie hat doch keine Angst») sowie Informationen zurückhalten, nur um heftige Gefühle zu vermeiden. «Schwierige Gespräche mit Patienten erfordern Mut», betonte Maya Monteverde. «Mut, schwierige Fragen zu stellen und dabei authentisch zu bleiben, Mut, auch mal eine «falsche» Frage zu stellen und Mut, Gefühlen Platz zu geben.»

Digitale Kommunikation mit Krebspatienten während der Corona-Krise

Lindsay Rosa, Pflegefachfrau Onkologie bei der Krebsliga Genf, berichtete darüber, wie sie die Kommunikation mit Patienten während des Lockdowns im Frühling 2020 gestaltete. In der Krebsliga Genf gibt es seit Juni 2018 monatliche Gruppentreffen von jungen Krebsbetroffenen. Diese Treffen mit jeweils 4–10 Teilnehmenden werden von einer Pflegefachperson begleitet. Während des Lockdowns wurden die Treffen auf Videokonferenzen umgestellt, die zweimal wöchentlich stattfanden. Dabei ging es auch darum, den Teilnehmenden Gelegenheit zu geben, das momentane Befinden zu thematisieren und mit der Gemeinschaft die Einsamkeit zuhause zu durchbrechen. Für die Teilnehmenden war es wichtig zu erfahren, dass sie nicht die einzigen waren, die mit starker Ungewissheit,

Unsicherheit und existenzieller Bedrohung zu leben hatten. Sie schätzten die digitalen Beziehungen und den Austausch, freuten sich aber auch auf das persönliche Wiedersehen.

Was ist Selbstwirksamkeit?

Dr. phil. **Diana Zwahlen**, leitende Psychologin, Psychosomatik und medizinische Onkologie am Universitätsspital Basel, sprach über die Möglichkeiten, bei Patienten die Selbstwirksamkeit zu stärken. Dieser Begriff wurde vom amerikanischen Psychologen Albert Bandura geprägt und bedeutet die Überzeugung einer Person, auch schwierige Situationen und Herausforderung aus eigener Kraft erfolgreich bewältigen zu können. Selbstwirksamkeit ist eine persönliche Ressource. Personen mit höherer Selbstwirksamkeit sind ausdauernder und weniger anfällig für Depressionen und Angststörungen, zudem haben sie hohe Ansprüche an die eigene Person und suchen sich höhere Anforderungen. Selbstwirksamkeit zu fördern kann dazu beitragen, dass Betroffene sich subjektiv besser in der Lage fühlen, Herausforderungen zu bewältigen. Das resultiert in einer Verbesserung der Lebensqualität, weniger Hilflosigkeit, Resignation, Depression, etc. Zu den Herausforderungen im Kontext Onkologie gehören beispielsweise der Umgang mit den Symptomen, Medikamenteneinnahme, das Überstehen von Interventionen (Operation, Punktionen, CT), Umgang mit Leistungseinbussen und die Auseinandersetzung mit dem Sterben. Verschiedene Faktoren unterstützen das Vertrauen in die eigene Handlungsfähigkeit und Kompetenz:

- Durchstehen und Bewältigen von Herausforderungen
- Vorbilder und Modellpersonen
- Positive Interpretation von Stresszeichen
- Zulassen von Unterstützung
- Dass einem etwas zugemutet und zugetraut wird.

Selbstwirksamkeit fördern

«Fachpersonen sollten sich bewusst sein, dass sie sich in einer ganz anderen Lebenswelt befinden als die Patienten», erinnerte die Referentin. «Fachpersonen sind am Arbeitsplatz, haben Fachwissen, sind aktiv, haben kont-

rollierte Gefühle und sind «mittendrin» in der Welt, während die Patienten einer existenziellen Bedrohung ausgesetzt sind, nur über Laienwissen verfügen sowie in einer passiven Rolle, chaotischen Gefühlslage und eher isoliert sind.» Diese unterschiedlichen Welten prägen die individuelle Wahrnehmung.

Damit Pflegende die Selbstwirksamkeit der Patienten fördern können, müssen sie zuerst wissen, was die Betroffenen als hilfreich erleben. Es gilt, die Fragen zu klären, welche Schwierigkeiten bestehen, was dem Patienten zugetraut werden kann und was die Person braucht, damit sie selbst übernehmen kann (Tab. 5). Als Fachperson sollte man sich davor hüten, zu «wissen», was die betroffene Person braucht – das Bedürfnis der Betroffenen muss nicht mit der Idee der Fachperson übereinstimmen. Beim Empowerment darf es auch nicht geschehen, dass man die Person überfordert mit dem Bild des aktiven, selbstverantwortlichen Patienten. Weitere Fallstricke auf Seiten der Fachpersonen sind, sich von Hilflosigkeit anstecken zu lassen sowie Zeitdruck und Mangel an Kontinuität. Der Selbstwirksamkeit sind Grenzen gesetzt, wenn Patienten sich überschätzen, sich nicht äussern können oder wollen oder wenn Passivität und Hilflosigkeit bei den Wesenszügen im Vordergrund stehen. Auch Aktivismus kann hinderlich sein, denn manchmal ist Aushalten oder Unterstützung annehmen sinnvoller als falsch verstandene Selbstwirksamkeit.

Tab. 5. Förderung der Selbstwirksamkeit – was ist hilfreich?

- Bedenken, in welcher Lebenswelt die Person ist
- Zuhören, was die Person braucht:
 - Wo liegen die Schwierigkeiten?
 - Was trauen Sie sich zu, was nicht?
 - Was hat bisher geholfen, was kann jetzt helfen?
 - Was ist Ihnen wichtig?
- Bei Überforderung oder Zweifel: Aufgabe in kleine, bewältigbare Schritte aufteilen
- Kontinuität in der Betreuung, Vertrauen schaffen
- Botschaft: etwas zutrauen, etwas zumuten und Anlehnung gewähren
- Zu bedenken: Informationsverarbeitung wird generell überschätzt!

Literatur

1. Basch E, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 34: 557-565, 2016.
2. Colomer Lahiguera S, et al. Patient-reported outcome instruments used in immune-checkpoint inhibitor clinical trials in oncology: a systematic review. *JPRO* 2020 4: 58, 2020.

Korrespondenz:

Irène Bachmann-Mettler
Freudenbergrasse 11, CH-8044 Zürich
irene.bachmann@gmx.net





Detaillierte Programme: www.onkologiepflege.ch Programme détaillé: www.soinsoncologiesuisse.ch

| | | | |
|----|---|--------------------|--|
| 03 | 11.03.2021 | WEBINAR | Mammakarzinom Basiskurs Grundlagen für den Pflegealltag dieser komplexen Erkrankung |
| | 11. – 12.03. 22. – 23.04. 11.06. / 03.09.2021 | WEBINAR/ Zürich | Lehrgang Dermatologische Reaktionen in der Onkologiepflege Neue Therapieoptionen – neue Herausforderungen |
| | 15. – 16.03.+ 17.05.2021 | WEBINAR | Basiskurs in pädiatrischer Onkologiepflege Einstieg in die Arbeit mit krebskranken Kindern |
| | 18.03.2021 | WEBINAR | Supportive Care 2 – Schmerzen und Notfallsituationen in der Onkologie |
| 04 | 21. – 22.04.+ 05.05.2021 | Olten | Einführung für Pflegende in das Fachgebiet Onkologie (3 Tage) Basiswissen der onkologischen Behandlung und Pflege |
| | 29.04.2021 | Zürich | Supportive Care 3 – Periphere Neuropathie, Schleimhauttoxizität, Qualität und Sicherheit in der Onkologie |
| 05 | 05.05.2021 | Zürich | Onkologie und Ernährung Aktuelle Trends und Fakten unter der Lupe |
| | 06.05.2021 | Zürich | Adoleszente und junge Erwachsene mit Krebs Eine Patientengruppe mit besonderen Bedürfnissen |
| | 07.05.2021 | Zürich | Fachtagung Pädiatrische Onkologiepflege – Update Leukämie |
| | 07.05.2021 | Zürich | Netzwerk Onkologiepflege Pflegeexpertinnen und -experten + Führungspersonen |
| | 20.05.2021 | Zürich | Hämatologische Tumoren I – Maligne Lymphome, Multiples Myelom, Stammzelltransplantation und Survivorship |
| 06 | 03.06.2021 | Zürich | Exklusiv für Pflegende, die ihre Resilienz und ihre Ressourcen stärken möchten |
| | 10.06.2021 | Olten | Mammakarzinom Vertiefung Fachwissen zur Betreuung von Brustkrebsbetroffenen |
| | 11.06.2021 | Bulle | 11ème Journée Romande de Soins en Oncologie Suisse Cancers et Tabous, osons en parler ! |
| | 17.06.2021 | Zürich | Supportive Care 4 – Krebsassoziierte Fatigue und kognitive Dysfunktion / Lymphödem / Narben und maligne Wunden |
| | 17. – 18.06.2021 | Zürich | Zielgerichtete Therapien/Immunonkologie (2 Tage) – Target Lernprogramm |
| | 24.06.2021 | Zürich | Kolorektale Tumoren und Magenkarzinom – Prävention, Therapie, Nachsorge |
| 08 | 19.08.2021 | Olten | Supportive Care 5 – Verändertes Aussehen |
| | 26.08.2021 | Zürich | Patienten-Empowerment Tools zur Stärkung der Selbstwirksamkeit von Betroffenen |
| 09 | 15.09.2021 | Bern | 23. Schweizer Onkologiepflege Kongress Integrierte Onkologie – Und wie integriert sich die Pflege? |
| | 22. – 23.09.+ 27.10.2021 | Olten | Einführungskurs in die Onkologie (3 Tage) Einstieg in die Onkologiepflege |
| | 23.09.2021 | Zürich | Hämatologische Tumoren II Akute und chronische Leukämien, Pflegeschwerpunkt Adhärenz |
| | 29.09.2021 | Olten | Übergang von Kuration zu Palliation und Sterbeprozess Was ist wichtig für Betroffene, Bezugspersonen und das Betreuungsteam? |
| 10 | 28.10.2021 | Olten | Hirnmetastasen und primäre Hirntumoren Wenn das komplexeste Organ betroffen ist |
| | 28.10.2021 | Zürich | Supportive Care 6 – Komplementäre Behandlungsmethoden |
| 11 | 04.11.2021 | Olten | Angst, Depressionen und suizidale Tendenzen bei Krebsbetroffenen/ Ethische Aspekte in der Onkologiepflege |

Terminänderungen vorbehalten.

IELSG Clinical Trials with Open Accrual in Switzerland

Emanuele Zucca, International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG), Bellinzona

Here we provide a brief summary of the current status of the ongoing IELSG clinical trials, with a closer look to the ones which are open at SAKK centers.

Current status of the IELSG trials

More than 7'900 patients have been enrolled in IELSG prospective, retrospective and biological studies.

Ongoing prospective clinical studies

IELSG47 – Phase II study of combination of ibrutinib and rituximab in untreated marginal zone lymphomas (MALIBU)

Aim of the study is to assess the safety and efficacy of the combination of rituximab and ibrutinib in extranodal marginal zone lymphoma (EMZL) patients and to explore its activity in splenic marginal zone lymphoma (SMZL) and nodal marginal zone lymphoma (NMZL) as exploratory subsets.

Patients to be recruited: 175 (130 EMZL + 30 SMZL + 15 NMZL).

Participating countries: Belgium, France, Italy, Portugal and Switzerland. All sites have been activated, except Lisbon (Portugal – approval pending).

Thus far, 67 patients have been included and the accrual pace is good (a bit better than expected).

| Country | City | Hospital | Pts included |
|-------------|---------------|--|--------------|
| Belgium | Yvoir | UCL Namur de Mont-Godinne | 1 |
| France | Bordeaux | Institut Bergonié - Hématologie | 4 |
| France | Grenoble | CHU Michallon | 2 |
| France | Lyon | Centre Léon Bérard | 1 |
| France | Paris | Hôpital Saint-Louis | 5 |
| France | Rennes | CHU Pontchaillou | 8 |
| France | Tours | CHU Bretonneau | 1 |
| Italy | Bari | Istituto Oncologico | 3 |
| Italy | Brescia | Spedali Civili | 2 |
| Italy | Cagliari | Ospedale Oncologico - Divisione Ematologia | 3 |
| Italy | Milano | I.R.C.C.S. Ospedale Maggiore di Milano Policlinico - Ematologia 1 | 4 |
| Italy | Milano | Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori - Oncologia Medica | 3 |
| Italy | Milano | Ospedale Niguarda Ca' Granda - S.C. Ematologia | 6 |
| Italy | Pavia | I.R.C.C.S. Policlinico S.Matteo - Divisione di Ematologia | 2 |
| Italy | Ravenna | U.O. Ematologia AUSL Ravenna | 8 |
| Italy | Reggio Emilia | Arcispedale Santa Maria Nuova | 7 |
| Italy | Torino | AOU Città della salute e della scienza di Torino - Ematologia 2 | 1 |
| Italy | Varese | Ospedale di Circolo Fondazione Macchi - Oncologia Medica | 2 |
| Switzerland | Bellinzona | Istituto Oncologico della Svizzera Italiana | 2 |
| Switzerland | Geneva | Hôpitaux Universitaires de Genève - Division d'Oncologie | 1 |
| Switzerland | Zuerich | Universitätsspital | 1 |

IELSG45 – Randomized phase II trial on fitness- and comorbidity-tailored treatment in elderly patients with newly diagnosed primary central nervous system (CNS) lymphoma (FIORELLA)

This study involves patients aged ≥ 70 years. The more fit patients (Part «A») receive the standard chemotherapy combination (high-dose methotrexate, procarbazine and rituximab) as induction. Responding patients will receive either procarbazine or lenalidomide as maintenance therapy; the aim is to evaluate the efficacy of these two drugs. The more fragile patients (Part «B») receive a less aggressive therapy consisting of concomitant whole-brain radiotherapy, temozolomide and rituximab as induction therapy, followed by temozolomide as maintenance treatment; the aim is to evaluate the efficacy of this combination of treatment.

Patients to be recruited: 268.

Participating countries: Denmark, Finland, Israel, Italy and Switzerland. All sites are active.

Thus far, 31 patients have been included. The accrual pace is slow (much slower than expected).

| Country | City | Hospital | Pts included |
|-------------|------------|---|--------------|
| Denmark | Aarhus | Aarhus University Hospital | 3 |
| Italy | Brescia | Spedali Civili | 2 |
| Italy | Milano | Ospedale San Raffaele | 10 |
| Italy | Modena | University Hospital of Modena - Department of Medical and Surgical Sciences for Children & Adults | 2 |
| Italy | Pescara | Ospedale Civile S.Spirito | 1 |
| Italy | Ravenna | U.O. Ematologia AUSL Ravenna | 1 |
| Italy | Roma | Università Campus Bio-Medico | 1 |
| Italy | Siena | Azienda Ospedaliera Università Senese | 1 |
| Italy | Torino | A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino - Presidio Molinette (S.S.D. Neuro-Oncologia Clinica) | 1 |
| Italy | Udine | Policlinico Universitario - Clinica Ematologica | 1 |
| Switzerland | Basel | Universitätsklinik Basel | 3 |
| Switzerland | Bellinzona | Istituto Oncologico della Svizzera Italiana | 1 |
| Switzerland | Bern | Institut für Medizinische Onkologie - Inselspital | 4 |

Biological IELSG trial

IELSG46 – Integrated molecular and clinical profiling to optimize outcome prediction in splenic marginal zone lymphoma

The aim of this study is to develop and validate an integrated clinic-molecular model for an accurate survival prognostication of newly diagnosed SMZL. Biological samples of about 400 subjects were collected.

- The results of the first analysis have already been presented at EHA and ASH 2018 and at 15-ICML. The histologic review was completed in 2020. The study has identified different molecular subtypes of SMZL characterized by distinct cytogenetic features, immune-genetic signature, mutational profile and clinical outcome. These results provide a basis for a provisional sub-classification in SMZL. A manuscript is in preparation.

Ongoing retrospective clinical study

IELSG44 – FDG-PET evaluation for marginal zone lymphoma and its prognostic role: an international multicenter retrospective analysis (PIMENTO)

Aim of the present study is to assess the role of PET for the staging and for the assessment of response and outcome prediction in MZL. This study is conducted as a multicenter retrospective analysis of MZL cases for which PET scan are already available in DICOM format for central review.

Cases to be collected: 350 (200 for Part A - patients with available baseline PET scan at time of diagnosis and 150 for Part B - patients with available post-induction PET). Participating countries: France, Italy and Switzerland (other countries can join this study).

Thus far, 16 patients have been included. Accrual started in December 2020 and is expected to last two years.

Studies in their follow-up phase

The following studies are now in their follow-up phase. Hereafter, we provide information on the current and planned activities. For several of them the data analysis phase will soon start.

IELSG30 (54 patients – enrolment completed – follow-up until July 2027)

Aim of this phase II trial is to assess the feasibility, activity and safety of a therapeutic program in which patients with primary testicular diffuse large B-cell lymphoma receive state-of-the-art chemo-immunotherapy (R-CHOP regimen) plus both intrathecal (with liposomal cytarabine) and systemic CNS prophylaxis (with intermediate-dose methotrexate), followed by loco-regional radiotherapy.

- The follow-up time is now mature for the analysis of this prospective study and the manuscript with the final results is in preparation (for submission in 2021).

IELSG32 (227 patients - enrolment completed – follow-up until April 2025)

This study compares the activity of three different chemotherapy combinations with high-dose methotrexate (HD-MTX) + high-dose cytarabine (HD-araC), HD-MTX + HD-araC + rituximab and HD-MTX + HD-araC + rituximab + thiopeta. Moreover, the trial will test in a randomized design the efficacy of two consolidation strategies: conventional whole-brain radiotherapy (WBRT) vs. high-dose chemotherapy supported by autologous stem cell transplantation (HDC + ASCT).

➤ The study, in addition to its primary clinical endpoint concerning the type of chemotherapy and the role of auto-transplantation, has gathered important data on the role of magnetic resonance imaging (MRI) and on the quality of life in a large number of patients. These data analysis are ongoing. The submission for publication of a manuscript is expected in 2021.

IELSG37 (547 patients – enrolment completed – follow-up until August 2024)

Aim of this randomized trial is to evaluate the possibility to spare the radiotherapy in primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL) patients, who have become «PET-negative» after a chemotherapy containing rituximab.

➤ Since both the randomization rate (driven by the number of metabolic complete responses) and the event rates were lower than envisaged when the protocol was written, an unplanned interim analysis was required in 2019 year by the Independent Data Monitoring Committee (IDMC). The IDMC suggested to complete the planned accrual (during the summer 2019) and to perform the data analysis for the primary endpoint when at least 80% of the patients will reach a minimum follow-up of 30 months from randomization. In addition to the estimation of the relative effect in terms of hazard ratio, the absolute difference between the two arms will also be analyzed to calculate the number of PET-negative patients status that needed to receive radiotherapy to prevent a relapse. The collection of all the follow-up data is ongoing. The study collected PET/CT scans at diagnosis, during and after treatment in more than 500 patients. This number of exams will allow to perform a validation analysis on the hypothesis generated by the IELSG26 study. Moreover, this study may provide very important data for the awaited standardization of PET-metrics in lymphoma.

IELSG38 (112 patients - enrolment completed – follow-up until September 2028)

Aim of this phase II study is to assess the safety and therapeutic activity of the combination of chlorambucil and rituximab given for 6 months, followed by 2-year maintenance treatment with subcutaneous rituximab alone in MALT lymphomas.

➤ The data analysis is ongoing; an abstract with the first results should be submitted to ICML 2021.

IELSG39 (44 patients - enrolment completed – follow-up until July 2021)

Aim of this phase II study is to establish in a prospective, multicentre phase II trial, the efficacy of an upfront targeted therapy consisting of *Chlamydomphila psittaci*-eradicating therapy with prolonged administration of doxycycline followed by eradication monitoring and antibiotic re-treatment at infection re-occurrence in patients with newly diagnosed Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphoma (OAMZL).

➤ The data analysis is ongoing and the first results should be published in an abstract during 2021.

IELSG40 (44 patients - enrolment discontinued per protocol, after the interim analysis)

To assess the overall response rate (complete and partial responses) of the combination treatment of clarithromycin and lenalidomide in patients with MALT lymphoma, refractory or relapsing after radiotherapy and/or chemotherapy and/or immunotherapy.

➤ Since a planned interim analysis showed a lower percentage of that expected (i.e., 42% versus 63%), it was decided to stop the enrolment. It was agreed that only the patients with clinical response may continue the treatment. The follow-up will continue according to the protocol, unless treatment and assessment data revision require a different follow-up duration.

IELSG42 (76 patients - enrolment completed – follow-up until September 2023)

Aim of this phase II study is to evaluate the efficacy, safety and feasibility of a new sequential combination of methotrexate-aracytin-based chemoimmunotherapy, followed by R-ICE regimen and autologous transplantation (*MARIETTA regimen*).

➤ The results of the first analysis are described in an abstract, which was selected for presentation in an oral session at ASH 2019. The subsequent manuscript was published by Lancet Haematology at the beginning of February 2021 ([https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30366-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30366-5)).

IELSG43 (342 patients - enrolment completed – follow-up until August 2021)

Aim of this phase III randomized study (*MATRIx*) is to compare the efficacy (in terms of progression-free survival) of two consolidation policies: high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation and chemotherapy at conventional doses (with a regimen specifically developed for CNS lymphoma).

➤ Enrolment completed in August 2019. Data analysis will be performed during 2020. Submission of an abstract to ICML in 2021 is planned.

Correspondence:

Prof. Dr. med. Emanuele Zucca
International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG)
Foundation for the Institute of Oncology Research (IOR)
Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli
CH-6500 Bellinzona, ielsg@eoc.ch



www.oncoconferences.ch

ONKOLOGIE-PFLEGE FORTBILDUNG

Kompetenz und Passion

2. – 3. September 2021,
St. Gallen/Schweiz

**Jetzt
anmelden!**

St. Gallen Oncology Conferences (SONK)
Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso)
c/o Tumor- und Brustzentrum ZeTuP
Rorschacherstrasse 150, 9006 St. Gallen / Schweiz
info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch

Cetuximab Multi Re-Challenge bei Adenokarzinom des Sigmas

Giorgia Lo Presti¹, MD; Andrea Weinzierl², MD; Kristin Feuerlein³, MD

¹ Service of Oncology, IOSI-Ente Ospedaliero Cantonale, Bellinzona, Switzerland

² Departement of Plastic Surgery, Ente Ospedaliero Cantonale, Lugano, Switzerland

³ Service of Oncology, Clinica Luganese Moncucco, Lugano, Switzerland

Abstract

Bei dem vorgestellten Fall handelt es sich um eine Patientin mit Diagnose eines metastatischen Adenokarzinoms des Sigmas, das molekularbiologisch einen K-RAS-, N-RAS- und B-RAF-Wildtyp und eine Stabilität der Mikrosatelliten aufwies. Nach anfänglich gutem Ansprechen auf die onkologische Therapie mit FOLFOX in Kombination mit Cetuximab traten mehrere Rezidive auf, die nach einer Pause immer auf die Verabreichung von Cetuximab angesprochen haben. Therapien in Kombination mit Cetuximab wurden stets im Wechsel mit mindestens zwei anderen Therapieschemata durchgeführt. Bisher wurden ausschliesslich klinische Studien und Fallberichte veröffentlicht, bei denen Cetuximab lediglich ein zweites Mal angewendet wurde, obwohl eine erneute Re-Challenge in der Literatur beschrieben wird. Das vielversprechende Ergebnis unseres klinischen Falls und verschiedene laufende Studien könnten in Zukunft zu einer Wiederverwendung von Cetuximab bei Persistenz des Ansprechens führen, ohne dabei die Anzahl der Re-Challenges zu begrenzen, solange die Länge des Therapie-Intervalls zwischen der Verabreichung des Anti-EGFR-Antikörpers zur Überwindung der erworbenen Resistenz beachtet wird.

Einleitung

Darmkrebs tritt weltweit immer häufiger auf und ist einer der häufigsten Krebsarten. Etwa 1/5 der Fälle sind bei der Diagnosestellung bereits metastasiert. Trotz grosser Fortschritte in der Krebstherapie bleibt die Mortalität bei metastasiertem Darmkrebs mit einem 5-Jahres-Überleben von rund 6% weltweit hoch [1]. Die systemische Therapie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ist von zentraler Wichtigkeit, zumeist als Kombination einer Chemotherapie mit Biologicals. Cetuximab und Panitumumab sind seit 2000 weltweit für die Erstbehandlung von Darmkrebs mit KRAS-Mutation zugelassen. Das therapeutische Target der Moleküle ist der epidermale Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) [2]. EGFR spielt durch seine Regulation der Proliferation, der Neoangiogenese-Mechanismen und der Metastasenbildung eine Schlüsselrolle bei der Tumorgenese. Zahlreiche Studien haben die positiven Effekte von Cetuximab auf das therapeutische Ansprechen

sowohl in der Erstlinientherapie, als auch in der Zweit- oder Drittlinientherapie gezeigt [3]. Im Jahr 2011 planten Santini et al., ausgehend von der Hypothese, dass der Status von K-RAS trotz der im Verlauf der Erkrankung angewendeten Behandlungen gleich bleibt, eine prospektive Phase-II-Studie mit dem Ziel zu demonstrieren, dass Patienten, die zunächst auf eine Cetuximab-basierte Therapie angesprochen haben und danach ein Fortschreiten der Krankheit zeigten, nach einer Unterbrechung der Cetuximab-basierten Therapie und Anwendung einer Zweitlinientherapie erneut die initial verwendete, Cetuximab-basierte Therapie mit klinischem Nutzen erhalten können. In den meisten Fällen wurde Cetuximab in Kombination mit Irinotecan oder dem FOLFIRI-Schema verabreicht. Die ermutigenden Ergebnisse dieser Studie wurden damit erklärt, dass die Tumorlast normalerweise eine Heterogenität aufweist. Es ist daher möglich, dass sowohl Krebszellen, die gegenüber Cetuximab empfindlich sind, als auch resistente Zellen vorhanden sind. Gemäss der Meinung der Autoren tritt nach dem ersten Therapieansprechen bei KRAS Wildtyp-Tumoren eine Resistenz auf EGFR Antikörper auf. Diese wird wahrscheinlich eher durch die ansteigende Prävalenz eines mutierten Klons, als durch den späten Erwerb einer neuen Mutation erklärt [4]. Eine im Jahr 2018 veröffentlichte, retrospektive Studie von Tanioka et al. hat gezeigt, dass eine erneute Exposition des Tumors gegenüber Cetuximab bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, die nach anfänglicher Cetuximab-Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, einen klinischen Nutzen haben kann. Die Erklärung hierfür ist wohl eine erneute Zunahme des Klons wild type RAS. Der Nutzen ist hierbei umso grösser, je besser das Ansprechen und die Dauer der Ersttherapie war [5]. Auf der Grundlage dieser und anderer später durchgeführter Phase-II- und III-Studien werden derzeit Überwachungstechniken entwickelt, einschliesslich «liquid Biopsies» zur Beurteilung des RAS Status, die bei der Beurteilung des Ansprechens oder Resistenz gegen Anti-EGFR-Antikörper hilfreich sein könnten. Mit Hilfe dieser Methoden wird die Entscheidung für eine Re-Challenge-Behandlung mit diesen Molekülen in Zukunft einfacher werden. Die Re-Challenge-Therapie mit

Anti-EGFR-Antikörpern und die Überwachung mittels «liquid Biopsies» könnten bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die auf eine Erstlinien-Anti-EGFR-Therapie ansprechen, zum Behandlungsstandard werden [3]. In der Literatur wurden Fälle, in denen Cetuximab in mehr als zwei Therapielinien wiederverwendet wurde, nur unzureichend beschrieben. Nachfolgend berichten wir über den Fall einer Patientin mit metastatischem Sigma-Adenokarzinom bei Diagnosestellung, die in erster Linie mit Cetuximab und FOLFOX behandelt wurde. Gemäss jüngster Forschungsdaten wurde Cetuximab danach noch dreimal in einer weiteren Therapielinie eingesetzt, mit jeweils gutem klinischen Therapieansprechen.

Fallbericht

Anamnese

Wir berichten von einer Patientin, die im Alter von 54 Jahren von ihrem Hausarzt mit der Erstdiagnose eines Sigmatumors, der mittels Screening in der Koloskopie festgestellt worden war, zu uns in die onkologische Spezialarztpraxis überwiesen worden ist.

Die Patientin befand sich bei Diagnosestellung in einem guten Allgemeinzustand ohne bekannte Sekundärdiagnosen und ohne Pharmakotherapie. Bezüglich der Tumorerkrankung war sie asymptomatisch.

Status

Die körperliche Untersuchung bei Diagnosestellung zeigte keine Auffälligkeiten.

Befunde

Die Abklärungen ergaben zusätzlich zu der stenosierenden Neubildung des Sigmas multiple abdominale Lymphadenopathien, Peritonealkarzinoseherde und multiple Lebermetastasen. Das radiologische Bild wurde durch eine PET-Untersuchung mit zusätzlichem Befund von zwei verdächtigen Lungenläsionen bestätigt. Die während der Koloskopie entnommene Biopsie der Sigmaläsion und die anschliessende Ultraschall-gesteuerte Leberbiopsie zeigten ein wenig differenziertes Adenokarzinom des Kolon. Molekularbiologische Untersuchungen ergaben einen K-RAS-, N-RAS- und B-RAF-Wildtyp und eine Stabilität der Mikrosatelliten. In der Laborkontrolle zeigte sich ein CEA Wert von 197 µg / l; CA 19-9 173U / l.

Diagnose

Die Erstdiagnose war somit ein wenig differenziertes metastasierendes Adenokarzinom des Sigmas (multiple Leber-, Peritoneal- und Lymphknotenmetastasen und Verdacht auf zwei Lungenmetastasen), K-RAS, N-RAS und B-RAF-Wildtyp mit Mikrosatellitenstabilität.

Therapie

Es wurde eine systemische Therapie mit FOLFOX, aufgrund des RAS-Wildtypes, mit Cetuximab vorgeschlagen. Das Ziel der Therapie im Rahmen eines palliativen Ansatzes

war es, die Prognose bei erhaltener Lebensqualität so weit wie möglich zu verlängern. Die Patientin zeigte ein gutes Ansprechen mit kompletter Remission der Sigmaläsion, der Peritonealkarzinose und der Lungenmetastasen (endoskopisch, laparoskopisch und radiologisch bestätigt) und eine partielle Remission der Lebermetastasen, die teilweise mit Radiofrequenz Therapie behandelt wurden. Eine Operabilität der Lebermetastasen wurde ausgeschlossen.

Verlauf

Nach anfänglich gutem Ansprechen auf die onkologische Therapie zeigte die Patientin mehrere Rezidive, die nach einer Pause immer auf die Verabreichung von Cetuximab angesprochen haben (Tab. 1). Das Ansprechen wurde jeweils klinisch, mittels Reduktion der Tumormarker im Blut, und radiologisch bestätigt. Therapien in Kombination mit Cetuximab wurden stets im Wechsel mit mindestens zwei anderen Therapieschemata durchgeführt. Das Medikament wurde ausser der Hauttoxizität, die eine Dosis Anpassung verlangte, gut vertragen. Es wurde einmalig eine «liquid Biopsy» entnommen, die den Wildtyp-Status von RAS bestätigte. Die Patientin starb 4 Jahre nach der Erstdiagnose, konnte aber dank der verabreichten Therapien eine gute Lebensqualität während der Krebserkrankung aufrechterhalten.

Diskussion

Obwohl die Rolle von Cetuximab bei der Re-Challenge-Therapie nach Zweit- und Drittlinientherapien ausführlich in der Literatur hervorgehoben wird, ist bislang kein Fall beschrieben worden, der so oft auf dieses Medikament angesprochen hat. Bisher wurden ausschliesslich klinische Studien und Fallberichte veröffentlicht, bei denen Cetuximab lediglich ein zweites Mal angewendet wurde. Diese Off-Label-Indikation hat sich bei unserer Patientin als optimal erwiesen und ermöglichte die Aufrechterhaltung einer zufriedenstellenden Lebensqualität bei Verlängerung des Überlebens, zwei Hauptziele einer palliativen Therapie bei Patienten mit plurimetastatischem Darmkrebs. Die Begründung für die Wahl basierte auf den zuvor angeführten Studien [4, 5], auch wenn bisher, wie bereits erwähnt, keine Studien durchgeführt wurden, die die Wirksamkeit einer multiplen Re-Challenge bei Patienten mit mehrfachem guten Ansprechen auf Cetuximab bewerten. Die meisten Studien legen nahe, dass die Länge des Intervalls zwischen der Verabreichung des Anti-EGFR-Antikörpers zur Überwindung der erworbenen Resistenz ausschlaggebend ist (je länger der Intervallzeitraum ist, desto besser scheint die Reaktion auf die nachfolgende Re-Challenge). Eine laufende Phase-III-Studie (FIRE-4, NCT02934529) sollte diesbezüglich weitere nützliche Informationen liefern. Die FIRE-4-Studie sieht die Aufnahme von 550 Patienten mit metastasiertem RAS-Wildtyp Darmkrebs vor, die eine Erstlinientherapie auf der Basis von Cetuximab

Tab. 1. Therapielinien im Verlauf der 4-jährigen Krebserkrankung.

| Zeitraum | Therapie | Verlauf |
|-----------------|---|--|
| 12.2015-06.2016 | FOLFOX und Cetuximab , 12 Zyklen ¹ | Ausgezeichnete partielle Remission |
| 06.2016-01.2017 | Erhaltungstherapie mit Capecitabin | Progression |
| 27.10.2016 | Radiofrequenzablation von zwei Lebermetastasen (Segment IV und zwischen Segment VIII und IVa) | |
| 01.2017-07.2017 | FOLFIRI und Zaltrap | Initial ausgezeichnete partielle Remission gefolgt von Progression |
| 07.2017-01.2018 | De-Gramont ² und Cetuximab | Initial ausgezeichnete partielle Remission gefolgt von Progression |
| 02.2018-05.2018 | Stivarga | Progression |
| 05.2018-08.2018 | Lonsurf | Progression |
| 08.2018-02.2019 | FOLFOX und Cetuximab | Initial ausgezeichnete partielle Remission gefolgt von Progression |
| 03.2019-05.2019 | FOLFIRI und Avastin | Progression |
| 05.2019-06.2019 | Mitomycin (2 Zyklen) | Progression |
| 06.2019 | Anlage von 3 Gallenwegs-Stents | Klinischer Nutzen |
| 08.2019-10.2019 | De-Gramont und Cetuximab | Initial ausgezeichnete partielle Remission gefolgt von Progression |

¹ Die letzten 4 Zyklen ohne Oxaliplatin wegen ausgeprägter Muskelschwäche

² De-Gramont: 5-Fluorouracil und Leucovorin

und anschliessend eine Drittlinientherapie mit Cetuximab erhalten werden. Dabei ist eine regelmässige Beurteilung von RAS mittels «liquid Biopsy» zur Bewertung des RAS-Status vorgesehen, wie sie auch im hier vorgestellten Fall vorgenommen wurde [3].

Das vielversprechende Ergebnis unseres klinischen Falls und die möglichen Ergebnisse der oben beschriebenen Studie könnten in Zukunft zu einer Wiederverwendung von Cetuximab führen, ohne die Anzahl der Re-Challenges zu begrenzen. Die begleitende Therapieüberwachung mittels «liquid Biopsy» könnte ebenfalls zum Standard für die Beurteilung der therapeutischen Indikation werden.

Das Wichtigste für die Praxis

- 1) Cetuximab ist, in Kombination mit Chemotherapie, ein ausgezeichnetes First-Line-Medikament bei Patienten mit metastasiertem Darmkrebs.
- 2) Ein Re-Challenge mit Cetuximab ist wirksam und kann mehrmals im Verlauf der Krankheit angewendet werden.
- 3) Cetuximab ist normalerweise gut verträglich und kann zusammen mit Chemotherapie die Lebensdauer und Lebensqualität von Patienten mit metastasiertem Darmkrebs verbessern.

Literatur

1. Tonini G, Imperatori M, Vincenzi B, et al. Rechallenge therapy and treatment holiday. *J Exp Clin Cancer Res* 32: 92, 2013.
2. Liu X, George GC, Tsimberidou AM, et al. Retreatment with anti-EGFR based therapies in metastatic colorectal cancer: impact of intervening time interval and prior anti-EGFR response. *BMC Cancer* 15: 713, 2015.
3. Mizukami T, Naoki I, Takako EN, Yu S. Targeting EGFR and RAS/RAF Signaling in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: From Current Treatment Strategies to Future Perspectives. *Drugs* 79: 633-645, 2019.
4. Santini D, Vincenzi B, Addeo R, et al. Cetuximab rechallenge in metastatic colorectal cancer patients: how to come away from acquired resistance? *Ann Oncol* 23: 2313-2318, 2012.
5. Tanioka H, Hasano M, Yoshida R, et al. Cetuximab retreatment in patients with metastatic colorectal cancer who exhibited a clinical benefit in response to prior cetuximab: A retrospective study. *Oncol Lett* 16: 3674-3680, 2018.

Korrespondenz:

Dr. med. Kristin Feuerlein
FMH Onkologie und Innere Medizin
Clinica Luganese Moncucco
CH-6900 Lugano
kristin.feuerlein@moncucco.ch

Interprofessionelle Spiritual Care

Im Buch des Lebens lesen

Von Renata Aebi und Pascal Mösli
2020 Hogrefe Verlag Bern, 156 Seiten

Gern stelle ich ein Zitat des kürzlich verstorbenen Berner Autors Lorenz Marti¹ der Buchrezension voran:

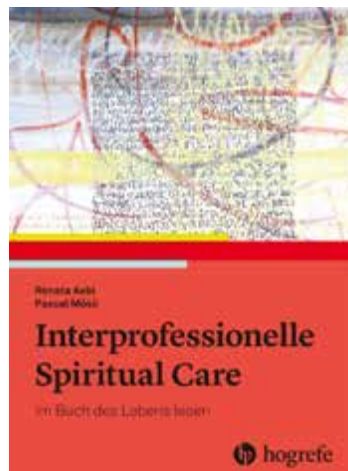
«Spiritualität zu erklären, ist sehr hochgegriffen. Wir haben vielleicht ohnehin heute zu viele Erklärungen und zu wenig Fragen. Ich hatte Lust, Fragen aufzuwerfen und von der Spiritualität zu erzählen.»

In dieser Haltung, die ich im Untertitel «im Buch des Lebens lesen» finde, ist die Leserin und der Leser eingeladen, den Zugang zu Form und Inhalt dieses Buchs zu finden.

Aus langjähriger Erfahrung der Autorin und des Autors in vielen unterschiedlichen Institutionen des Gesundheitswesens stammen die «Menschengeschichten», die aufzeigen, wie Spiritualität die Begegnungen durchdringt und ihre Wahrnehmung gerade in Grenzsituationen für die Betreuung bedeutsam ist. Wie ist dieses Wahrnehmen aber über die Einzelbegegnung hinaus bei derart unterschiedlichen Bezugspersonen im Gesundheitswesen zu sehen? Wie kann Spiritual Care zum interprofessionellen Anliegen und zum Gewinn für die Zuwendung zu den Patientinnen und Patienten oder Bewohnerinnen und Bewohnern der Langzeitinstitutionen werden?

Die Autorin und der Autor zeigen auf, dass die Voraussetzung dazu ein gemeinsames Verständnis für die spirituelle Begleitung ist. Denn die Anzeichen für einen Zugang zur Spiritualität können sich «zu irgendeinem Zeitpunkt bei irgendeiner Fachperson» zeigen.

Für dieses gemeinsame Verständnis wird in einem Grundlagenkapitel der Boden gelegt, um dann in den Folgekapiteln den Blick auf die praktische Umsetzung und Erfolgsfaktoren zu lenken. Im Haupttext finden sich Strukturen, die als Basis für ein praktisches Analysieren und Vorgehen hilfreich sind. Neben eigener Erfahrung ist der Haupttext mit sorgfältig ausgewählter Fachliteratur unterlegt. Die «eingestreuten» Praxisbeispiele² ergänzen die Kapitel und werden als «Aufhänger» für den Haupttext beigezogen. Sie geben einen «erlebbareren» Praxisbezug.



In sogenannten «Fensterbeiträgen», in welchen Gastautorinnen und Gastautoren aus unterschiedlichen Fachrichtungen der Palliative Care persönliche

Erfahrungen in ihrem Wirken schildern, wird das Durchdringen der spirituellen Dimension in der ganzen möglichen (interprofessionellen) Breite ersichtlich.

Wer soll dieses Buch zur Hand nehmen?

Bei der Behandlung und Betreuung von Menschen in Grenzsituationen (u.a. nahe dem Lebensende, bei eingeschränkten Kommunikationsmöglichkeiten) ist das Wahrnehmen und Einordnen der Spiritualität bedeutsam, muss Teil der Begegnung sein. Die Lektüre des Buchs eignet sich, um für dieses Wahrnehmen wach zu werden oder wach zu bleiben. Man kann dazu einzelne gerade aktuell erscheinende Kapitel lesen und die Gedanken auch beim Betrachten der feinfühligsten Illustrationen von Andrea Franziska Thali «wandern lassen».

Für das Ziel, im Behandlungs- und Betreuungsteam ein gemeinsames Verständnis von Spiritual Care zu entwickeln, bieten sich die Fallbeispiele zur gemeinsamen Lektüre und Diskussion an. Parallel zu diesen Beispielen werden sich die persönlichen Erfahrungen einordnen lassen, werden neue Fragen gestellt und wird die interprofessionelle Spiritual Care gelebt.

Um auf das einleitende Zitat «Spiritualität zu erklären, ist sehr hochgegriffen» zurückzukommen: Spiritualität kann erklärt werden³, aber sie lebt von Geschichten, wie sie in diesem Buch zu finden sind.

*Prof. em. Dr. med. Urs Martin Lütolf
Ettelstrasse 8, CH-8400 Winterthur
uml@gmx.ch*

1. Gehört anlässlich einer Würdigung auf SRF Kultur am 03.06.2020.

2. Die Praxisbeispiele sind in grauer Schrift zusätzlich grau hinterlegt: Das mag für junge Augen problemlos sein, wird aber bei etwas kritischen Lichtverhältnissen für viele schwierig lesbar und mindert etwas die Lust am Lesen.

3. *Gesundheitsbezogene Spiritualität definiert als Verbundenheit einer Person mit dem, was ihr Leben trägt, inspiriert und integriert, sowie die damit verbundenen existenziellen Überzeugungen, Werthaltungen, Erfahrungen und Praktiken, die religiöser oder nicht-religiöser Art sein können.*

Aus: Spiritual Care in Palliative Care. Leitlinien zur interprofessionellen Praxis, Bern 2018. Online abrufbar unter: https://www.palliative.ch/fileadmin/user_upload/palliative/fachwelt/C_Fachgesellschaft/Fachgruppe_seelsorge/Broschuere_Leitlinien_Spiritual_Care_in_Palliative_Care_de_RZ_low.pdf

Liebe Autorin, lieber Autor

Wir freuen uns, dass Sie einen Artikel für unsere Zeitschrift verfassen und bitten Sie, beim Schreiben Ihres Manuskripts folgende Hinweise zu beachten:

Manuskript

- | | |
|--------------|--|
| Format | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Word-Dokument unformatiert [Schwerpunkt- und Spezialartikel max. 15'000 Zeichen inkl. Leerzeichen; Krebs(forschungs)zentren und Fallbesprechungen max. 20'000 Zeichen inkl. Leerzeichen], ohne Bilder, Tabellen oder Graphiken ➤ Bilder, Tabellen, Graphiken in separaten Dateien ➤ Anschrift mit Titel, Postadresse, E-Mail- und Telefonverbindung des Autors |
| Aufbau | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dachzeile und Überschrift ➤ Einleitung (kurze Zusammenfassung des Artikels von max. 500 Zeichen inkl. Leerzeichen) ➤ Text mit Zwischentiteln ➤ Schlussfolgerung/Fazit |
| Illustration | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Normalerweise nicht mehr als 2 aussagekräftige Abbildungen und/oder Tabellen als separate Original-Dateien |
| Literatur | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Referenzen (max. 30) werden in Reihenfolge der Zitierung im Text arabisch nummeriert, in eckige Klammern gesetzt, z. B. [1], und am Ende des Manuskripts in einer Liste aufgeführt, z. B. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. Blood 130: 1409-1417, 2017. |
| Abgabe | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Das Manuskript bitte per E-Mail an <i>sabina.briner@sakk.ch</i> senden. |

Gut-zum-Druck

Nach Revision und Setzen des Manuskripts erhalten Sie Ihren Artikel zur Durchsicht und Freigabe.

- Zu beachten**
- Für besondere Anliegen wenden Sie sich bitte direkt an die Redaktion an *sabina.briner@sakk.ch*
 - Bei Verzögerungen oder Unklarheiten bitten wir Sie, uns so früh wie möglich zu informieren.

Wir freuen uns auf eine gute Zusammenarbeit!

2021

- 17.-20.03. **17th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2021 – fully virtual**
 Informationen: St. Gallen Oncology Conferences (SONK), Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen
info@oncoconferences.ch, www.sg-bcc.org
- 22.-24.04. **Palliative Care bei onkologischen Patienten, Kartause Ittingen**
 Warth, CH Informationen: St. Gallen Oncology Conferences (SONK), Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen
info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch
- 29.-30.04. **Swiss Sarcoma Symposium**
 Basel, CH For more information: *Co.Mueller@usb.ch*
- 05.-07.05. **SAKK Semi-Annual Meeting – fully virtual**
www.sakk.ch
- 06.05. **1st Swiss PostAACR**
 For more information: *www.sakk.ch/events*
- 15.-19.06. **16th International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) – virtual edition**
 Information: ICML Secretariat, Foundation for the Institute of Oncology Research (IOR)
 Via Vela 6, CH-Bellinzona, *info@icml.ch*
- 24.06. **15th Swiss PostASCO**
 For more information: *www.sakk.ch/events* or *tanja.brauen@sakk.ch*
- 25.-26.06. **8th Introductory Course in Genetic Counseling in Oncology 2021**
 St. Gallen Organization: Dr. med. R. Morant, *r.morant@gmail.com*
- 07.-11.07. **13th ESO-EONS Masterclass in Oncology Nursing**
 Tallinn, EST European School of Oncology, Via Turati, 23, 20121 Milan, Italy
aciocchini@eso.net, www.eso.net
- 07.-11.07. **ESO-ESMO Baltic and Eurasia Masterclass in Clinical Oncology**
 Tallinn, EST European School of Oncology, Via Turati, 23, 20121 Milan, Italy
aciocchini@eso.net, www.eso.net
- 02.-03.09. **Onkologie-Pflege Fortbildung**
 St. Gallen, CH Informationen: St. Gallen Oncology Conferences (SONK), Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen
info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch
- 03.-04.09. **1st Introductory Course in Genetic Counseling in Oncology 2021**
 Lausanne For more information: *sabine.gisler@meeting-com.ch*
- 15.09. **23. Schweizer Onkologiepflege Kongress / 23^e Congrès Suisse des soins en oncologie**
 Bern *www.onkologiepflege.ch, www.soinsoncologiesuisse.ch, www.cureoncologiche.ch*
- 15.-20.10. **7th ESO-ESMO Eastern Europe and Balkan Region Masterclass in Medical Oncology**
 Vodice, HR European School of Oncology, Via Turati, 23, 20121 Milan, Italy
aciocchini@eso.net, www.eso.net
- 28.-29.10. **SAKK Translational Urogenital Cancer Network Meeting & Award 2021**
 For more information: *www.sakk.ch/events*
- 18.11. **9. Interdisziplinäres Prostatakarzinom-Symposium**
 St. Gallen, CH Informationen: St. Gallen Oncology Conferences (SONK), Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen
info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch



Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe
Groupe d'Oncologie Pédiatrique Suisse
Gruppo d'Oncologia Pediatrica Svizzera
Swiss Paediatric Oncology Group



JACK PLASCHKES MEMORIAL AWARD

The Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG) and the Swiss Society of Pediatric Surgery are delighted to open Applications for the

JACK PLASCHKES Memorial Award 2020/2021 in the amount of CHF 5000.00

This prize is intended to promote Clinical and/or Basic Research in the field of Paediatric Oncological Surgery in Switzerland.

We encourage junior colleagues fulfilling the requirements to apply.

Requirements for applicants:

- Paediatric surgeons in training
- Age below 40 years (i.e. born after 01.01.1980)
- Swiss candidate working in a Swiss or foreign academic institution
- Swiss candidate or foreigner working in a Swiss academic institution
- Foreigners working outside Switzerland in collaboration with a Swiss academic institution

Clinical Research or Basic science Projects which are achieved, in process or in project can be submitted.

Please send the following documents:

- Up to date CV
- Cover letter
- Letter of recommendation from a supervisor
- Short summary (max. 4'000 characters) describing the project

to:

Partner Relations
partnerrelations@spog.ch

SPOG Coordinating Center
Effingerstrasse 33
3008 Bern

before 15 April 2021.

The selected candidate will be awarded during the SPOG Scientific Meeting (4 – 5 June 2021) in Bern.

To learn more about who was Jack Plaschkes, please follow this [link](#).